Über

Orthoform und Orthoform neu.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Facultät

der

Königl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt im Oktober 1901

von

Eduard Ruppert

aus München.

München

Druck von Val. Höfling, Lämmerstrasse Nr. 1

1902.

Über

Orthoform und Orthoform neu.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Facultät

der

Königl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt im Oktober 1901

von

Eduard Ruppert

aus München.

ACAD.
LUDD.BAT.
BIBL.

München

Druck von Val. Höfling, Lämmerstrasse Nr. 1

1902.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552320_0122

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Professor Dr. A. Einhorn, auf dessen Veranlassung und unter dessen liebenswürdiger Leitung diese Arbeit entstand, sowie Herrn Geheimrat Professor Dr. A. v. Baeyer für das meinen Studien entgegengebrachte rege Interesse meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Einleitung.

Schon von alters her waren die merkwürdigen physiologischen Eigenschaften, welche gewisse Pflanzen infolge des Gehaltes an Alkaloiden zeigen, bekannt. Den Bemühungen der Chemiker ist es gelungen, aus diesen Droguen die wirksamen Bestandteile, die Alkaloide, zu isolieren. Dieselben sind fast ohne Ausnahme heftige Gifte, doch üben sehr viele davon, in minimalen Dosen angewendet, auch äusserst heilkräftige Wirkungen aus.

Diese Eigenschaften der Alkaloide waren es auch wohl, welche gar bald das Augenmerk der medicinischen und chemischen Welt auf sich lenkten und so im Laufe der Jahre in der Chemie eine Richtung hervorriefen, die sich lediglich mit diesen in der Natur vorkommenden Substanzen abgab und deren chemische Konstitution zu ergründen suchte.

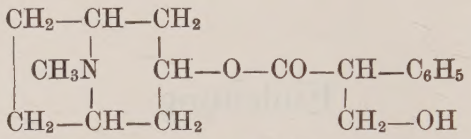
Schon im Jahre 1825 sehen wir Dumas und Pelletier mit den Analysen von Chinin, Cinchonin, Brucin, Strychnin und Veratrin beschäftigt. Die Kenntnis der empirischen Zusammensetzung der wichtigsten Alkaloide verdanken wir Liebig, Regnault und Laurent.

Es würde zu weit führen, an dieser Stelle eine Geschichte der Alkaloide zu geben. Ich will nur bemerken, dass zahlreiche Forscher sich der Mühe unterzogen, Licht in die Konstitution der Alkaloide zu bringen. Besonders in den letzten 20 Jahren hat sich das Studium dieser Substanzen immer mehr und mehr vertieft, und auf Grund der Abbaureaktionen ist es in vielen Fällen gelungen, die Konstitution vollständig aufzuklären. Man kam so zu der Einsicht, dass die Alkaloide ziemlich komplicierte chemische Verbindungen sind.

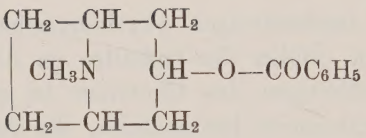
Nachdem man gelernt hatte, diese Körper abzubauen, suchte man selbstverständlich dieselben wieder aus ihren Abbauprodukten synthetisch zu gewinnen. Auch in dieser Hinsicht hat man in den

letzten 10 Jahren viel erreicht, und es gelang verschiedene Alkaloide synthetisch darzustellen, wie z. B. Coniïn, Coffeïn und Theobromin.

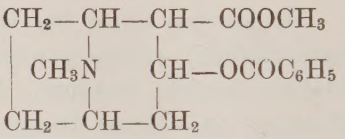
Dazu gesellt sich auch noch in allerjüngster Zeit durch die Arbeiten Willstätters die künstliche Herstellung des Atropins [1]), des Tropacocaïns [2]) und eines r-Cocaïns [3]), Körper, welche die folgenden Konstitutionsformeln besitzen.



Atropin



Tropacocaïn



r-Cocaïn

Die Forschungen nach der Konstitution der Alkaloide und die Versuche, dieselben synthetisch darzustellen, waren nun auch insofern von praktischer Bedeutung, als sie zur Lösung der Frage nach den Gesetzmässigkeiten zwischen chemischer Konstitution und therapeutischer Wirkung beitrugen und vielfach zur Synthese therapeutisch wichtiger Verbindungen die Anregung gaben.

Man hat sich nämlich die Frage vorgelegt, ob zur Erzeugung der Wirkungen eines Alkaloids das ganze komplizierte Molekül, das in einer derartigen Verbindung vorliegt, notwendig ist, oder ob es nicht möglich sei, aus demselben gewissermassen einen Kern herauszuschälen, der im Stande wäre, die analogen Wirkungen hervorzubringen.

In der That hat es sich herausgestellt, dass bei manchen Alkaloiden nur bestimmte Atomkomplexe die Träger der diesen Substanzen zukommenden eigenartigen physiologischen Effekte sind. Man versuchte daher auf Grund dieser Erfahrungen neue Körper zu konstruieren, die diese Atomkomplexe enthielten, aber sonst eine weit einfachere chemische Konstitution besassen, in der ausgesprochenen

---

1) Ber. d. d. chem. Ges. 33, pag. 1171.
2) Ber. d. d. chem. Ges. 29, pag. 393, 936, 1575, 2216.
3) Ber. d. d. chem. Ges. 34, pag. 1457—1461.

Absicht, sie als Arzneimittel nach ganz bestimmter Richtung hin zu verwenden.

Dabei ist man teilweise zu den gewünschten Resultaten gelangt.

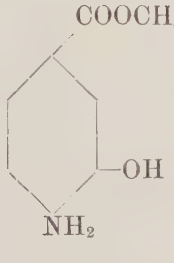
Speziell mit der Darstellung von Ersatzmitteln für das lokale Anästhetikum Cocaïn hat man sich schon längere Zeit beschäftigt. Ich erinnere nur an die Arbeiten von Merling über die Eucaïne und verweise im Uebrigen auf frühere Publikationen von Oppenheimer,[1]) in denen sich eine kurze Geschichte der Anästhetika vorfindet.

Die Untersuchungen Einhorns[2]) haben dazu geführt, den Satz aufzustellen:

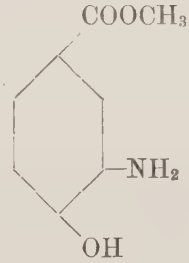
„Alle aromatischen Amido- und Oxyamidoester anästhesieren".

Es ist diesem Forscher auch gelungen, Verbindungen herzustellen, die seit einigen Jahren in der medicinischen Praxis als lokale Anästhetika Verwendung finden.

Die Verbindungen, die ich hiebei hauptsächlich im Auge habe, sind Para-amido-meta-oxy- und Para-oxy-meta-amidobenzoësäureester, Körper, die unter den Namen „Orthoform" und „Orthoform neu" bekannt sind.



Orthoform



Orthoform neu.

Diese beiden Substanzen, von denen gegenwärtig vorwiegend das Orthoform neu zur Anwendung gelangt, wurden früher für vollständig unschädlich gehalten. Die Erfahrungen in der Praxis haben jedoch gezeigt, dass diese Ansicht nicht in allen Fällen zutreffend ist, und es sind durchaus nicht selten auch sehr schädliche Nebenwirkungen beobachtet worden, welche diese Substanzen, namentlich wenn sie kritiklos in grossen Dosen verwendet werden, hervorbringen können.

---

1) Inaug.-Diss., München, „Über die Glykokollverbindungen aromatischer Amidooxysäureester, eine neue Gruppe Anästhesie erzeugender Substanzen." S. Einleitung.

2) Ann. 311 „Über neuere Arzneimittel".

Fränkel[1]) schreibt darüber, dass die beiden Orthoforme bei Verwendungen auf offenen Wunden manchmal eine quellende Wirkung auf die Gewebe ausüben und bedenkliche Vergiftungserscheinungen hervorrufen.

Auffallend ist, dass diese Nebenwirkungen nicht immer auftreten, und man hat dieselben daher der persönlichen Disposition des mit Orthoform Behandelten zugeschrieben. Es wird ja auch nur wenig Arzneimittel geben, bei deren Anwendung man nicht mit diesem Faktor rechnen muss. Andererseits erinnern aber diese unerwünschten Nebenwirkungen der Orthoforme auch an die Wirkungen der Carbolsäure, und es wäre daher leicht möglich, dass die im Orthoformmolekül enthaltene freie Hydroxylgruppe, welche der Verbindung saure Eigenschaften verleiht, die Ursache derselben ist.

Diese Erfahrungen liessen es wünschenswert erscheinen, aus den Orthoformen Verbindungen von gleichem Anästhesierungsvermögen herzustellen, in welchen entweder die Hydroxylgruppe auf irgend eine Weise festgelegt und ihre Wirkung dadurch ausgeschaltet wird, oder durch Verstärkung der basischen Eigenschaften der Amidogruppe zu einem Orthoform zu gelangen, in welchem sich die basischen und sauren Gruppen absättigen, so dass ein neutral reagierendes Orthoform entsteht.

Diesbezügliche Versuche wurden vor einigen Jahren schon von Einhorn in Gemeinschaft mit Pfyl und Oppenheimer angestellt. Am Sauerstoff acylierte Orthoforme darzustellen ist nicht gelungen, da bei der Reduktion der O-Acyl-nitrobenzoësäureester das Acyl immer an den Stickstoff wanderte unter Bildung von N-Acylorthoformen, die jedoch nicht mehr vollständige Anästhesie zu erzeugen vermögen. Die N-Diaethylglykokoll-Orthoforme, die hier noch in Frage kommen, sind zwar starke Basen und bilden neutral reagierende Salze, doch besitzen sie nur mehr abgeschwächtes Anästhesierungsvermögen und sind in den erforderlichen Dosen sehr heftige Gifte.

Es bot daher ein genügendes Interesse auf anderen Wegen nach Verbindungen von den gewünschten Eigenschaften zu fahnden.

Mit dieser Aufgabe wurde ich von Herrn Prof. Dr. A. Einhorn betraut, und dabei bot sich denn auch die Gelegenheit, das chemische Verhalten des Orthoform neu, das mir bei vorliegender Arbeit hauptsächlich als Versuchsobjekt diente, einem eingehenden Studium zu unterziehen.

1) Fränkel, „Die Arzneimittel-Synthese“ pag. 278.

Hierbei ist es nun in der That gelungen das erstrebte Ziel auf beiden oben angegebenen Wegen, nämlich durch Festlegung der Hydroxylgruppe und Verstärkung der Basicität der Amidogruppe, zu erreichen.

Im Laufe der Untersuchungen fand ich nämlich, dass das Orthoform neu im Stande ist, mit Antipyrin und einigen Derivaten desselben Verbindungen einzugehen, in welchen die Hydroxylgruppe festgelegt ist. Bei der physiologischen Prüfung stellte sich nun heraus, dass die Verbindung des Orthoform neu mit Antipyrin die anästhesierenden Eigenschaften des Orthoform neu noch in vollem Masse besitzt.

Ferner gelang es mir die H-Atome der Amidogruppe des Orthoform neu durch Methyl zu ersetzen und so das N-Dimethylorthoform neu darzustellen, eine Verbindung, die gegen Lakmus vollkommen neutral reagiert. Dieselbe hat sich bei der physiologischen Prüfung auf Anästhesie als geradeso wirksam erwiesen wie das Orthoform neu. Besondere Aufmerksamkeit dürfte auch das Chlorhydrat der Dimethylverbindung verdienen, weil es im Gegensatz zu den Orthoformsalzen nicht mehr mineralsaure Reaktion zeigt und daher ein in Wasser leicht lösliches lokales Anästhetikum abgeben dürfte, z. B. bei Rachen- und Kehlkopfleiden, bei Blasenkrankheiten u. s. w.

Meine Bemühungen unter den Quecksilbersalzen des Orthoform neu eine Verbindung aufzufinden, welche sich zu schmerzloser subcutaner Injektion bei Merkurialkuren eignen würde, waren erfolglos. Das Sublimatdoppelsalz des Orthoform neu erwies sich wegen seiner Schwerlöslichkeit und leichten Zersetzbarkeit als unbrauchbar. Dasselbe war der Fall bei dem entsprechenden Doppelsalz des Orthoform neu chlorhydrats wegen der sauren Reaktion seiner wässrigen Lösung.

Praktisches Interesse hingegen dürfte das Chlorzink-Doppelsalz des salzsauren Orthoform neu voraussichtlich in der Dermatologie bieten, da es gelingt mittels desselben die Chlorzinkätzungen schmerzlos auszuführen.

Theoretischer Teil.

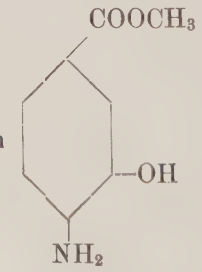
Was die Krystallisationsverhältnisse des Orthoform neu betrifft, so sei hier Folgendes bemerkt.

Orthoform neu krystallisiert gewöhnlich in langen dünnen Nadeln vom Smp. 141—142°, aus welchem Lösungsmittel es auch sei. Auwers und Röhrig[1]) geben jedoch an, dass es in derben Prismen vom Smp. 110—111° aus heissem Chloroform krystallisiert. Auch Pfyl[2]) erhielt es gelegentlich durch Umkrystallisieren aus Chloroform in Nadeln vom Smp. 110—111°. Die Verbindung scheint demnach dimorph zu sein.

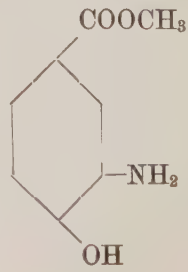
Die Umstände, unter denen die bei 111° schmelzende Modifikation entsteht, waren bis jetzt noch nicht bekannt. Mir ist es nun gelungen, ein vom Zufall unabhängiges Verfahren zu ermitteln, demzufolge Orthoform neu in glänzenden quadratisch aussehenden Blättchen vom Smp. 110—111° krystallisiert. Dasselbe besteht darin, dass man das Orthoform neu in Wasser von Zimmertemperatur unter Zusatz von einigen Tropfen Äthylendiamin löst und diese Lösung langsam verdunsten lässt.

Was nun das chemische Verhalten der Orthoforme betrifft,

Orthoform

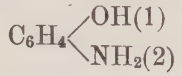


Orthoform neu



1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 30, 992.
2) Ann. 311, 46.

so ist dasselbe hauptsächlich dadurch charakterisiert, dass dieselben Abkömmlinge des Ortho-amidophenols sind



Aber wenn die Orthoforme im Wesentlichen auch die Reaktionen der o-Amidophenole zeigen, so sind, wie wir später sehen werden, doch auch bei dem Orthoform neu, das ich hauptsächlich untersucht habe, Abweichungen vorhanden. Die Phenolgruppe macht sich in den Orthoformen durch die saure Reaktion der Verbindungen bemerkbar.

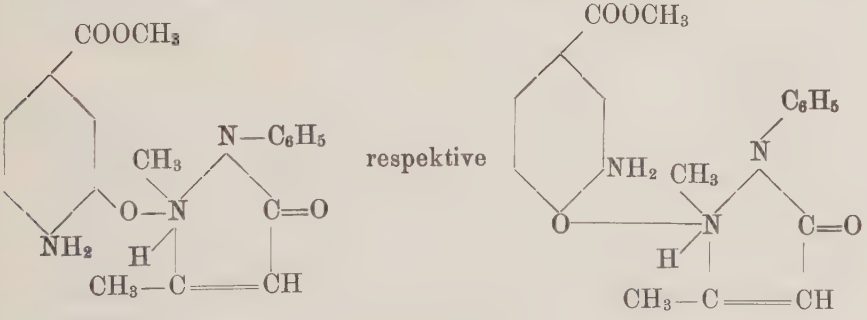
Die beiden Orthoforme lassen sich leicht unterscheiden durch ihr charakteristisches Verhalten gegen koncentrierte Salpetersäure, mit welcher Orthoform eine dunkelgrüne Lösung, Orthoform neu eine intensiv rote Färbung erzeugt, welche beim Verdünnen mit Wasser wieder verschwindet.

Mit starken Säuren bilden die Orthoforme selbstverständlich Salze, die sämtlich sauer reagieren; mit Jodwasserstoffsäure ist Orthoform neu nicht mehr im Stande, zu reagieren.

Äusserst charakteristisch sind die Verbindungen, die beide Orthoforme mit Antipyrin, Tolypyrin und Pyramidon (= Dimethylamidoantipyrin) eingehen.

Es ist bekannt, dass sich Antipyrin mit ein- und mehrwertigen Phenolen verbindet, und Patein und Dufeau[1]) haben eine ganze Reihe solcher Körper dargestellt.

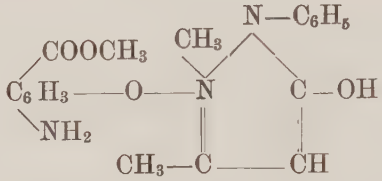
Bezüglich der Konstitution dieser Verbindungen nehmen die beiden Forscher[2]) an, dass die Phenolgruppe sich an den mit der Methylgruppe beladenen Stickstoff des Antipyrins als den stärker basischen anlagert. Es kämen demnach den vorliegenden Antipyrin-Orthoformen folgende Konstitutionsformeln zu:



1) Bulletins de la société Chimique [3] 15, 609 und 847.

2) Comptes rendus Tome 121 p. 532.

Legt man dem Antipyrin die neuere von L. Knorr[1]) aufgestellte sogenannte Betainformel zu Grunde, derzufolge Antipyrin bald in der Keto-, bald in der Enolform reagiert, wie dies beim Acetessigäther der Fall ist, so kommt dem Antipyrin-Orthoform neu folgende Formel zu



Die Existenz dieser Verbindungen erscheint nun unter Berücksichtigung folgender Thatsachen sehr auffallend. Patein und Dufeau haben gefunden, dass Antipyrin mit Salicylsäureester keine Verbindung einzugehen vermag, und ich kann hinzufügen, dass auch der para- und meta-oxybenzoësäureester hiezu nicht im Stande sind. Dass auch die Amidobenzoësäureester, von denen ortho- und para-amidobenzoësäureester zum Überfluss in dieser Richtung einer Prüfung unterzogen wurden, sich mit Antipyrin nicht verbinden können, ist selbstverständlich.

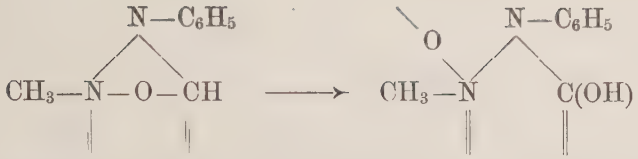
Die Oxy-amidobenzoësäureester dagegen sind, wie ja die Antipyrin-Orthoforme zeigen, hiezu befähigt, jedoch scheint diese Fähigkeit der Oxyamidobenzoësäuremethylester an die Orthostellung der NH_2- und OH-Gruppe geknüpft zu sein, da es mir nicht gelang, den p-Amidosalicylsäureester mit Antipyrin zu verbinden.

Diese Thatsachen lassen darauf schliessen, dass bei der Vereinigung von Antipyrin mit den Orthoformen nicht nur die OH-Gruppe derselben in Reaktion tritt, sondern dass vielmehr noch ein weiteres Moment in Betracht kommt, welches das Zustandekommen der Verbindung begünstigt, und es liegt die Vermutung nahe, dass die in Orthostellung zu OH befindliche NH_2-Gruppe einen derartigen Einfluss ausübt.

Legt man nämlich dem Antipyrin die Betaïnformel zu Grunde, so muss bei der Vereinigung mit einem Phenol der die Betaïnbindung bildende Sauerstoff sich mit dem Wasserstoff des Phenolhydroxyls zu einer OH-Gruppe aufrichten, während der Sauerstoff des Phenols an den mit der CH_3-Gruppe des Antipyrins verbundenen Stickstoff tritt, entsprechend folgendem Schema:

---

1) Ann. 293, 40 Anm.



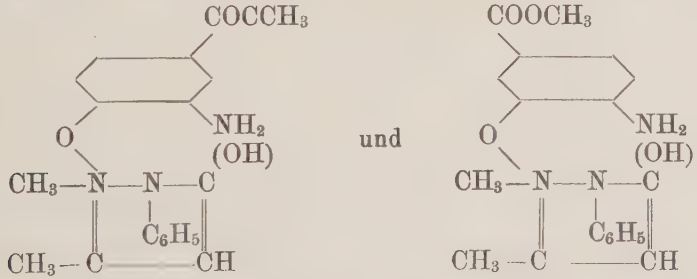
Betrachtet man nun in dem Falle der Antipyrin-Orthoforme die räumlichen Verhältnisse, so sieht man, dass die NH_2-Gruppe der Orthoforme in der Nähe des neugebildeten OH des Antipyrins lagert, und daher dieses Hydroxyl wohl im Stande sein könnte, sich an das NH_2 zu addieren.

In der That sind Fälle bekannt, dass Hydroxylgruppen sich an aromatische Amidogruppen addieren unter Bildung einer lockeren Verbindung; so gibt z. B. Anilin mit Phenol ein Additionsprodukt.[1])

Die Orthoforme haften sonach an zwei Stellen am Antipyrin.

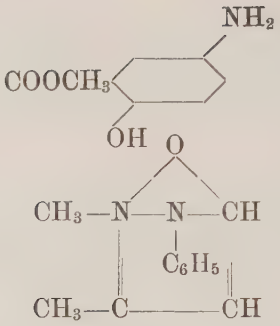
Im Falle des Antipyrin-p-amido-salicylsäureesters dagegen ist eine derartige Addition der Amidogruppe an das Hydroxyl des Antipyrins schlechterdings unmöglich, da, wie man sich leicht am Modell überzeugen kann, die NH_2-Gruppe viel zu weit vom OH des Antipyrins entfernt liegt, als dass sie davon beeinflusst werden könnte. In diesem Fall ist also nur eine Stelle vorhanden, mit welcher der Ester am Antipyrin haften könnte, wenn nicht noch der Umstand hinzukäme, dass der p-Amidosalicylsäureester eine Base ist, während nur stark saure Verbindungen an den Stickstoff des Antipyrins treten können. Es ist daher leicht erklärlich, dass ein Antipyrin-p-amido-salicylsäureester nicht bestehen kann.

In Formeln ausgedrückt, würde sich diese Vorstellung von der räumlichen Konstitution der Antipyrin-Orthoforme vielleicht folgendermassen darstellen lassen.



Ein Blick auf folgende Formulierung lässt es auch einleuchtend erscheinen, dass das Zustandekommen eines Antipyrin-Paraamido-salicylsäureesters nicht möglich sein wird.

1) Schorlemmer, Ann. 217, 588.

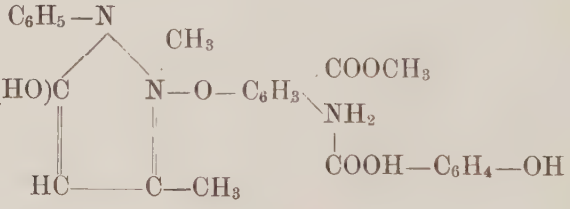


Diese Thatsachen lassen sich also nur durch die Anschauung, dass dem Antipyrin die Betaïnformel zukommt, erklären und bilden, wie mir dünkt, geradezu einen Beweis für diese Ansicht.

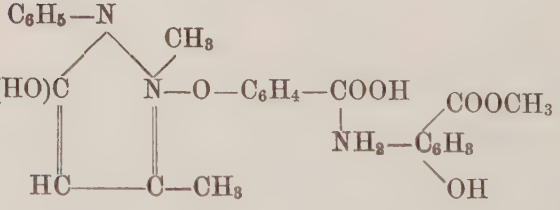
Während nun die beiden Antipyrin-Orthoforme mit Salzsäure sofort in die salzsauren Salze ihrer beiden Komponenten zerfallen, also kein salzsaures Antipyrin-Orthoform bilden, ist es hingegen möglich, durch Zusammenschmelzen molekularer Mengen Antipyrin, Orthoform und Salicylsäure Tripelverbindungen darzustellen.

Was die Konstitution dieser Verbindungen anlangt, so ist es fraglich, ob die Orthoforme mit Antipyrin oder die Salicylsäure mit Antipyrin verbunden ist. Es kämen demnach folgende zwei Formeln in Frage.

I.



II.



Zur Erläuterung dieser Frage muss ich hier etwas näher auf die Konstitution des Salipyrins eingehen.

Patein und Dufau[1]) schreiben demselben eine Formel zu, derzufolge die Phenolgruppe der Salicylsäure mit Antipyrin in Reaktion getreten, während die Karboxylgruppe intakt geblieben ist. Als Beweis dafür geben sie die Thatsache an, dass salicylsaures Natron noch im Stande ist, mit Antipyrin zu reagieren.

Nach ihren Angaben kann dagegen z. B. Anissäure also eine Oxybenzoësäure, deren Phenolhydroxyl besetzt ist, mit Antipyrin nicht mehr in Reaktion treten. Allerdings müssen die Forscher aber auch zugeben, dass Salicylsäuremethylester, eine Verbindung, die noch freies Phenolhydroxyl enthält, ebenfalls mit Antipyrin keine Verbindung mehr eingeht.

In neuerer Zeit hat auch Schuyten[2]) sich mit der Konstitutionsfrage des Salipyrins beschäftigt und ihm ist es im Laufe seiner Untersuchungen gelungen, eine Reihe von Metallsalzen dieser Verbindung herzustellen. Schuyten wollte nun auch eine Verbindung von Benzoësäure mit Antipyrin gewinnen, was ihm jedoch nicht glückte. Aus diesem letzteren Umstande schliesst daher auch er, dass im Salipyrin noch die Karboxylgruppe der Salicylsäure intakt ist.

Über die Konstitution der Metallsalipyrine gehen die Ansichten auseinander, und es herrscht bezüglich dieser Verbindungen ein wissenschaftlicher Streit zwischen Schuyten und Bourgeois. Hinsichtlich der Konstitution des Salipyrins selbst sind die beiden Forscher einig.

Nachdem also Schuyten gezeigt hat, dass Salipyrin im Stande ist, mit Metallen Salze zu bilden, glaube ich, dass den vorliegenden Orthoform-Antipyrin-Salicylsäureverbindungen die Formel II zukommt, man es also mit Salipyrin-Orthoformen zu thun hat. Dies ist auch deshalb plausibel, da die Carboxylgruppe der Salicylsäure eine saurere Natur hat als das Orthoform, und dieses daher der Salicylsäure gegenüber die Rolle einer Base spielt.

Die Reaktion bei der Bildung dieser Tripelverbindungen dürfte daher wohl so vor sich gehen, dass sich zunächst Salipyrin bildet, das dann erst mit den Orthoformen unter Salzbildung reagiert.

Was nun das weitere chemische Verhalten des Orthoform neu anlangt, so will ich noch Folgendes mitteilen.

---

1) Bull. de la société Chimique 15, 847.

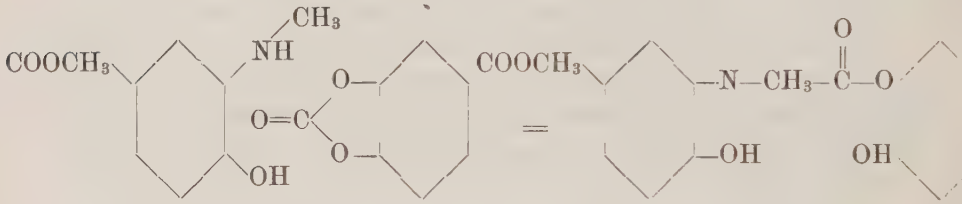
2) Bull. de l'Académie royale de Belgique 36, 172—187 und 37, 126—139.

Orthoform neu lässt sich leicht am Stickstoff methylieren; es entstehen bei der Methylierung Mono- und Dimethylorthoform neu, Basen, die sich durch fraktionierte Destillation nicht trennen lassen.

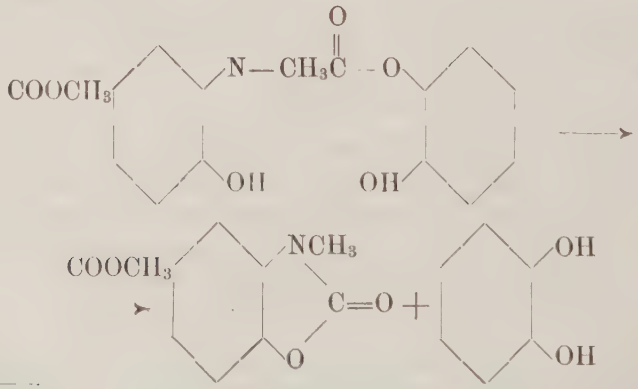
Die Trennung dieser beiden Verbindungen wurde daher mit Brenzkatechincarbonat ausgeführt. Einhorn[1]) weist in seiner Abhandlung über die Reaktionen, welche genannter Körper eingeht, schon darauf hin, dass mit Hilfe desselben eine Trennung von mono- und dialkylierten Verbindungen möglich sei.

In vorliegendem Fall verbindet sich das Monomethylorthoform neu mit dem Brenzkatechincarbonat zu einer neutral reagierenden Verbindung, auf die ich sogleich zu sprechen kommen werde, die sich durch ihre vollkommene Unlöslichkeit in Äther von dem mit Brenzkatechincarbonat nicht in Reaktion getretenen Dimethylorthoform neu leicht trennen lässt.

Man sollte eigentlich erwarten, dass bei dieser Reaktion das Brenzkatechincarbonat unter Aufspaltung sich an das Monomethylorthoform neu addiert entsprechend der Gleichung

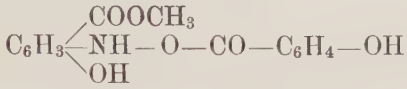


Dies ist auch offenbar der Fall, aber die Reaktion geht hier gleich weiter und man erhält Carbonyl-mono-methyl-orthoform neu und Brenzkatechin.



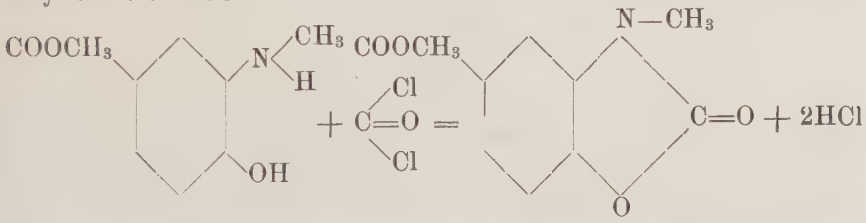
1) Ann. 300, 135.

Auf Orthoform neu selbst wirkt Brenzkatechincarbonat in derselben Weise ein. Hier liess sich aber das Zwischenprodukt, nämlich Orthoform-neu-carbaminsäurebrenzkatechinaether



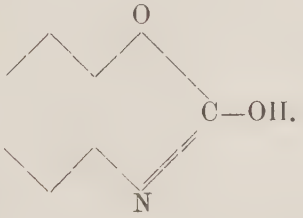
fassen, doch ist dasselbe so unbeständig, dass es sich schon in alkoholischer Lösung beim Stehen zersetzt unter Bildung von Carbonyl-p-oxy-m-amidobenzoësäuremethylester und Brenzkatechin.

Die Trennung der mono- und dialkylierten Orthoforme lässt sich auch mittels Phosgen vornehmen, das wie Brenzkatechincarbonat auf die Monoalkylverbindung einwirkt unter Bildung von Carbonyl-monoalkyl-orthoform neu



Derartige Carbonylverbindungen sind schon bekannt. Der einfachste Repräsentant dieser Körperklasse ist das von Jakoby[1]) aus Orthoamidophenol durch Einwirkung von Phosgen dargestellte Carbonyl-orthoamidophenol.

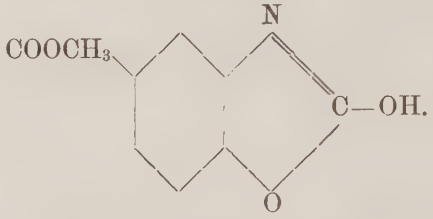
Groenevik[2]) hat diese Verbindung schon vor Jakoby durch Erhitzen des m-Oxyphenyluretans auf 200° erhalten und dieselbe als salzbildend bezeichnet, so dass ihr folgende Konstitutionsformel zukommen würde



Auch Kalkhoff[3]) hat sich mit der Frage der Konstitution dieser Verbindung abgegeben und ist zu demselben Resultat gelangt.

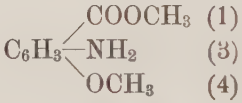
1) J. pr. Ch. 37, 29.
2) Bull. soc. chim. 1876, 747.
3) Ber. d. d. chem. Ges. 16, 1825.

Demnach dürfte auch dem vorliegenden Carbonylorthoform neu folgende Konstitution zuerteilt werden:



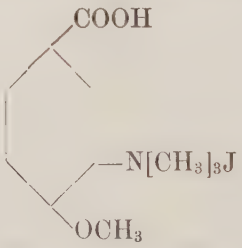
Damit steht auch dessen leichte Löslichkeit in Alkali und Soda im Einklang.

Das am Sauerstoff methylierte Orthoform neu, also m-Amidoanissäuremethylester



hat schon Cahours[1]) dargestellt, nämlich durch Nitrieren von Anisöl oder -Säure und Reduktion der entstandenen Nitroverbindung. Ich versuchte diese Verbindung aus Orthoform neu zu erhalten, ohne jedoch zum Ziele zu kommen. Selbst wenn man Orthoform neu mit Jodmethyl und alkoholischem Kali im Einschmelzrohr behandelt, erhält man die gewünschte Verbindung nicht.

Wohl aber wirkt schon beim Stehen mit Alkali Jodmethyl in der Weise auf Orthoform neu ein, dass die Carboxymethylgruppe verseift wird und an den Sauerstoff des Phenolhydroxyls die Methylgruppe, an den Stickstoff zwei Methylgruppen und Jodmethyl treten unter Bildung von Anissäuretrimethylammoniumjodid

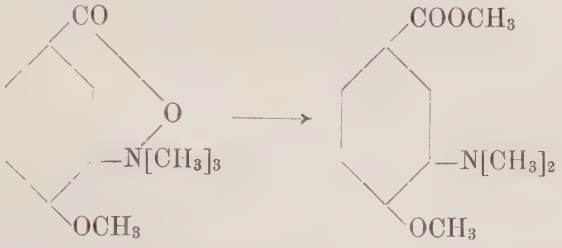


einer Verbindung, die schon Griess[2]) erhalten hat durch Einwirkung von Jodmethyl auf Amidoanissäure bei Gegenwart von Alkali.

1) Ann. 109, 26.

2) Ber. d. d. chem. Ges. 6, 586.

Diese Verbindung zeigt das von Griess angegebene Verhalten, von dem besonders hervorzuheben ist die Umwandlung des daraus mit Bleihydroxyd entstandenen Trimethylanisbetains in den Dimethylamidoanissäureester, also die Verwandlung eines Betains in den entsprechenden Ester, eine Reaktion, die schon bei der trockenen Destillation vor sich geht, und die in allerjüngster Zeit Willstätter[1]) auch in der aliphatischen Reihe beobachtet hat.



Merkwürdig ist die Erscheinung, dass bei der Aethylierung von Orthoform neu bei Gegenwart von Alkali eine derartige Reaktion nie zu bemerken war, sondern immer nur jodwasserstoffsaures Diaethylorthoform neu sich bildete, eventuell auch das Ammoniumjodid des Esters, nicht aber der Säure. Dass eine Aethylierung am Sauerstoff nicht stattgefunden hat, ging schon daraus hervor, dass die abgeschiedenen Basen in NaOH löslich waren, mit CO_2 sich aber wieder fällen liessen.

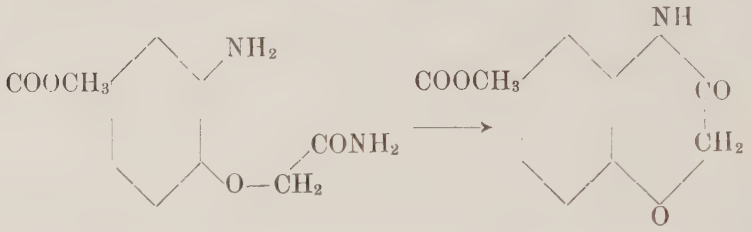
Um zu dem lediglich am Sauerstoff alkylierten Orthoform neu zu gelangen, musste daher folgender Weg eingeschlagen werden, der teilweise mit dem von Cahours angegebenen übereinstimmt. Paraoxy-m-nitrobenzoësäuremethylester, der mir zur Verfügung stand, wurde in das Kaliumsalz übergeführt, und dieses dann mit Dimethylsulfat methyliert, eine Methode, die neuerdings von Ullmann[2]) angegeben wurde, die in der Technik aber schon länger bekannt ist. Den so erhaltenen Meta-nitro-anissäureester unterwarf ich dann nach Cahours Verfahren der Reduktion.

Ein merkwürdiges Verhalten zeigt das p-Carboxymethyl-m-nitrophenoxylessigsäureamid, das ich durch Einwirkung von Chloracetamid auf p-Oxy-m-nitrobenzoësäuremethylester erhielt, bei seiner Reduktion mit Zinn und Salzsäure in der Kälte.

---

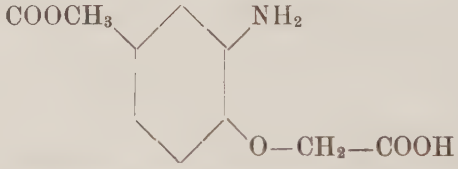
1) Ber. d. d. chem. Ges. 35, 585.
2) Ber. d. d. chem. Ges. 33, 2476.

Man erhält nämlich bei diesem Vorgang zwei Körper, von denen der eine sich identisch erwiesen hat mit dem von Einhorn[1]) und Oppenheimer dargestellten 2-Ketophenmorpholin-6-carbonsäuremethylester. Der Vorgang in Formeln ausgedrückt, ist folgender:

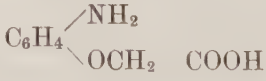


Die genannten Autoren erhielten diese Verbindung durch Einwirkung von Diaethylamin auf Chloracetylorthoform neu.

Andererseits erhielt ich aber auch noch eine ausgesprochene Säure von der empirischen Zusammensetzung $C_{10}H_{11}NO_5$, die in Soda leicht löslich ist und mit Eisenchlorid eine intensiv violette Färbung gibt. Ihrer Entstehung nach könnte man die Verbindung ohne Bedenken als p-Carboxymethyl-m-amido-phenoxylessigsäure von der Formel I



ansprechen, wenn nicht gegen diese Auffassung die Thatsache spräche, dass die Verbindung in verdünnter und in koncentrierter Salzsäure in der Kälte unlöslich ist und sich erst beim Kochen mit viel koncentrierter Salzsäure löst, um aber beim Erkalten sofort wieder auszukrystallisieren. Ferner spricht gegen die Formel I der Umstand, dass es nicht gelingt, den einfachsten Repräsentanten dieser Reihe die Ortho-amidophenoxylessigsäure



darzustellen.

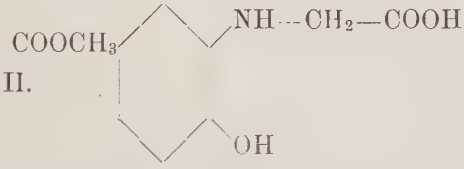
Fritzsche[2]) erhielt bei der Reduktion der o-Nitrophenoxylessigsäure mit Zinnchlorür und Salzsäure in der Wärme statt der erwarteten Säure die Anhydroverbindung

1) Ann. 311, 172.
2) J. pr. Ch. 20, 288.

In allerjüngster Zeit hat Spitzer[1]) bei der Reduktion der α_1 Nitro-$\beta_1$naphtoxyessigsäure mit $SnCl_2$ und Salzsäure in der Wärme auch nur die entsprechende Anhydroverbindung statt der Amidosäure erhalten

Dass diese beiden letztgenannten Forscher die entsprechende Säure nicht erhalten haben, mag vielleicht daran liegen, dass sie die Reduktion in der Wärme ausführten.

Diese Erwägungen haben mich schliesslich dazu geführt, die Frage aufzuwerfen, ob meine Verbindung vielleicht die Orthoform-neu-N-essigsäure ist.



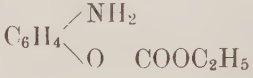
II.

Die Entstehung derselben wäre nur möglich, wenn sich bei dem Reduktionsprozesse die Gruppe CH_2—COOH vom OH loslösen und an den N wandern würde. Wanderungen dieser Art sind wohl bei Acylen beobachtet worden.

In neuerer Zeit liegen über solche Wanderungen Beobacchtungen vor von Einhorn[2]), der sie konstatierte bei der Reduktion von Acyloxynitrobenzoësäuren und von Ramsom[3]), der eine Wanderung konstatieren konnte bei der Reduktion von o-Nitrophenylacetyl-carbonat

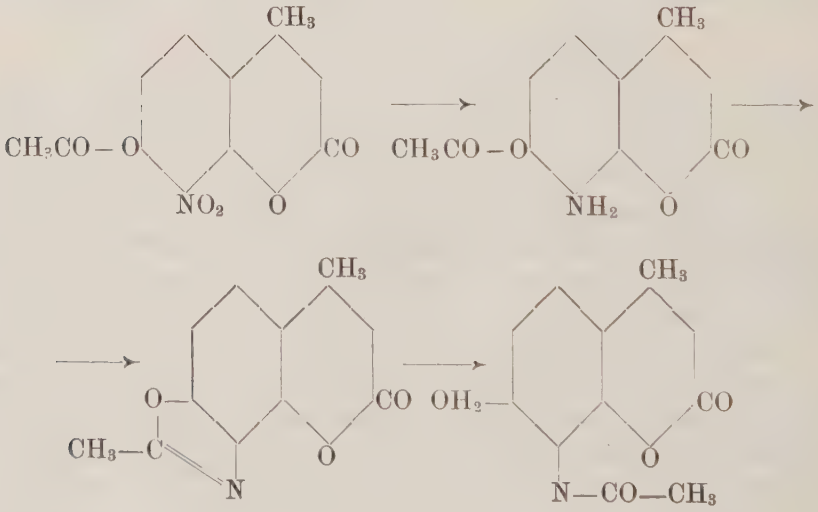
1) Ber. d. d. chem. Ges. 34, 3199.
2) Annalen 311, 34.
3) Ber. 33, 199.

Letzterem ist es gelungen, als er die Reduktion bei 0° vornahm, das o-Aminophenylaethylcarbonat zu isolieren



das sich jedoch beim Verweilen im Exsikkator spontan umlagert in das isomere o-Oxyphenylurethan

Pechmann und Obermiller[1]) haben bei der Reduktion des 3-Nitro-β-methylumbelliferonacetats eine Wanderung der Acetylgruppe nachgewiesen, und ihnen gelang es auch dabei eine Anhydroverbindung zu isolieren. Einhorn und Ramsom kommen bezüglich des Mechanismus der Reaktion auf Grund ausführlicher Diskussionen zu dem Resultat, dass in ihren Fällen die Anhydrobase intermediär nicht entsteht. Der Vorgang in Formeln ausgedrückt ist folgender:



1) Ber. 34, 665.

Wenn demnach auch Wanderungen von Acylen bekannt sind, so ist bis jetzt meines Wissens noch nicht der Fall beobachtet worden, dass Alkyl oder die Gruppe CH_2—COCH gewandert ist.

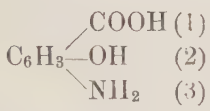
Nichtsdestoweniger sind Gründe vorhanden, die dafür sprechen, dass meiner Säure die Formel II zukommt, nämlich die Unlöslichkeit in Salzsäure, sowie die auffallende Eisenchloridreaktion, welche den Anilidoessigsäuren und den o-Oxyanilidoessig-säuren eigen ist, während z. B. Phenoxylessigsäuren keine Eisenchloridreaktion geben.

So gibt z. B. nach Vater[1]) die Orthooxy-anilidoessigsäure eine blaurote Eisenchloridreaktion.

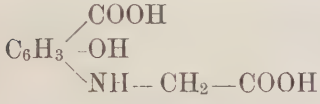
Ich habe es mir nun angelegen sein lassen, einen Beweis für die Vermutung, dass die Verbindung nach der Formel II zusammengesetzt sein könnte, zu erbringen.

Zu diesem Zwecke suchte ich die Orthoformessigsäure aus Orthoform neu und Monochloressigsäure herzustellen, was mir jedoch, wie ich vorausschicken will, nicht gelang.

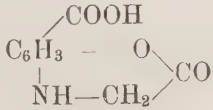
Zahn[2]) erhielt bei der Einwirkung von CH_2Cl—COOH auf Orthoamidosalicylsäure



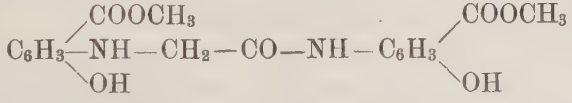
die entsprechende Anilidoessigsäure



und ihr Anhydrid

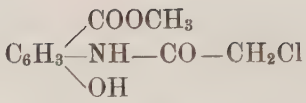


Als ich dementsprechend Orthoform neu in siedende Monochloressigsäure eintrug, erhielt ich jedoch das Carboxymethyloxy-anilidoessigsäure-carboxymethyloxyanilid:



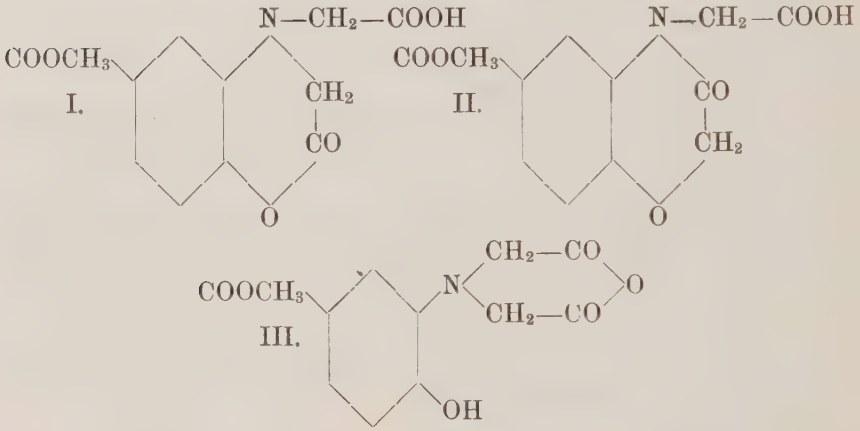
Bei längerem Erhitzen von Orthoform neu mit einem Überschuss von Monochloressigsäure entstand die schon bekannte Chloracetylverbindung[3]) des Orthoform neu

1) J. pr. Ch. 29, 298.
2) J. pr. 61, 557.
3) Ann. 311, 161.



Liess ich dagegen molekulare Mengen Orthoform neu und Monochloressigsäure bei Gegenwart von Natriumacetat oder Soda bei Wasserbadtemperatur auf einander einwirken, so resultierte ein in Soda leicht löslicher Körper von der empirischen Zusammensetzung $C_{12}H_{11}NO_6$, der mit Eisenchlorid eine intensivrote Färbung gibt.

Für denselben kommen folgende drei Formeln in Betracht:

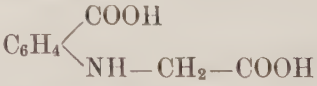


von welchen III von vorneherein ausscheidet, weil die Verbindung sich nicht benzoylieren lässt.

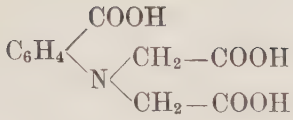
Gegen Formel II, gegen welche sich entscheidende Gründe zwar nicht anführen lassen, spricht immerhin der Umstand, dass Phenoxylessigsäuren bis jetzt noch nicht aus Phenolen durch Einwirkung von Monochloressigsäure und Soda dargestellt wurden, sondern dass hierzu immer die Gegenwart von Natronlauge erforderlich war.

Formel I hat die grösste Wahrscheinlichkeit für sich, da bekannt ist, dass bei der Einwirkung von Monochloressigsäure auf Anilin ein Gemenge von Phenylglycin und Phenylimidodiessigsäure erhalten wird.

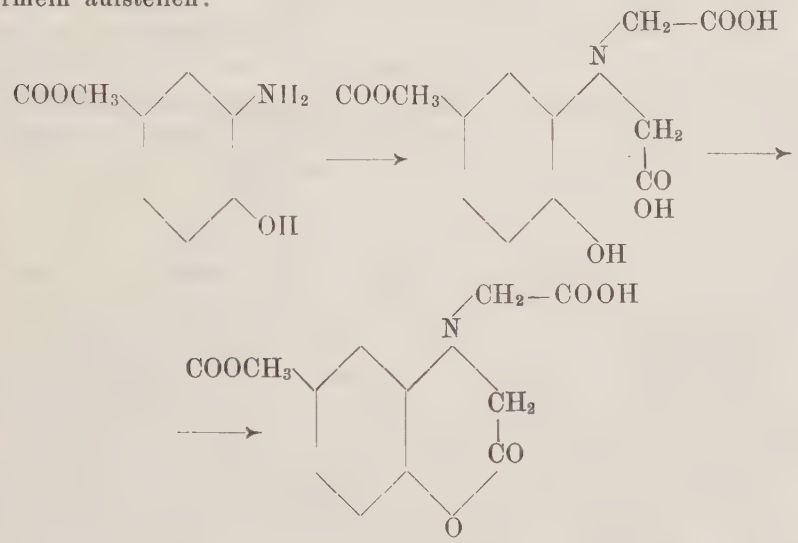
Auch bei der Darstellung der für die Indigofabrikation so wichtigen Phenylglycin-o-carbonsäure



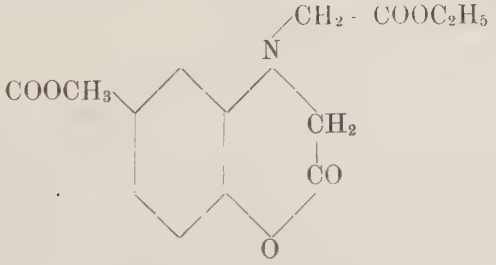
hat man lange Zeit als Nebenprodukt die Diessigsäure erhalten



Wenn man demnach mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen kann, dass bei der Einwirkung von Monochloressigsäure auf Orthoform neu bei Gegenwart von Soda sich zunächst die N-Diessigsäure bildet, deren eines Carboxyl in einer weiteren Reaktionsphase mit dem Phenolhydroxyl unter Wasseraustritt reagiert, wobei die Verbindung I entsteht, so lassen sich für diese Vorgänge die folgenden Formeln aufstellen:



Als besonders charakteristische Eigenschaft dieser Säure möchte ich noch die Thatsache anführen, dass dieselbe sich schon durch Kochen mit absolutem Alkohol in den Aethylester verwandeln lässt.



Weitere Versuche, die Konstitution der Säure, die ich durch Reduktion des p-Carboxymethyl-m-nitro-phenoxylacetamids mit Zinn

und Salzsäure erhielt, aufzuklären, führten, wie ich vorausschicken will, gleichfalls zu keinem Ziel.

Das Vorhandensein einer freien Amidogruppe konnte nicht konstatiert werden; salpetrige Säure wirkt nämlich in der Kälte auf die Säure nicht ein, wohl aber beim Erwärmen unter Bildung einer Verbindung, die mit R-Salz kuppelt.

Benzoylieren und acetylieren liess sich die Säure, die Benzylverbindung ist in Alkali und Säure unlöslich, die Acetylverbindung dagegen in Natronlauge löslich und lässt sich aus alkalischer Lösung mit CO_2 wieder fällen. Leider konnte die Konstitution dieser Verbindungen auch nicht aufgeklärt werden.

Auch durch Veresterung der Säure mit Salzsäuregas und Alkohol, wodurch der leicht zugängliche N-Orthoform-neu-essigester hätte erhalten werden sollen, kam ich nicht zu dem gewünschten Ziele, es entstand vielmehr ein halogenhaltiges Produkt, dessen Zusammensetzung sich nicht ermitteln liess. Bei dem Versuche, die Säure mit Schwefelsäure und Alkohol zu verestern, trat Verschmierung ein.

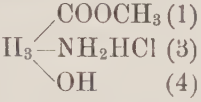
Aus der Säure ein Anhydroprodukt herzustellen, wodurch ich entweder den schon bekannten 2-Keto-phenmorpholin-6-carbonsäureester oder dessen Isomeres, den 3-Ketophenmorpholin-6-carbonsäureester vielleicht hätte erhalten können, gelang ebenfalls nicht.

Es muss daher vorderhand die Frage, ob bei der Reduktion des p-Carboxymethyl-m-nitro-phenoxylacetamids eine Wanderung der zunächst entstandenen $CH_2—COOH$-Gruppe vom Sauerstoff an den benachbarten Stickstoff stattgefunden hat, noch offen gelassen werden, und es kann nur die auf den ersten Blick allerdings unwahrscheinlich erscheinende Vermutung von der Wanderung ausgesprochen werden, eine Vermutung, die sich aber immerhin auf die schon oben angeführten auffallenden Thatsachen stützt.

Experimenteller Teil.

Salze des Paraoxy-meta-amidobenzoësäuremethylesters.

Salzsaures Orthoform neu.

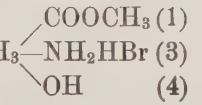


Digeriert man Orthoform neu mit konzentrierter Salzsäure, so erstarrt die Masse zu einem dicken Brei feiner Nadeln des salzsauren Salzes. Dasselbe ist leicht löslich in Wasser und krystallisiert aus absolutem Alkohol in feinen weissen Nadeln vom Smp. 225°, wobei es sich zersetzt. Die wässrige Lösung reagiert sauer und gibt mit Eisenchlorid eine rote Färbung.

0,1392 g Subst. gaben 0,0985 g AgCl.

$C_8H_{10}NO_3Cl$	Berechnet	Gefunden
Cl	17,44	17,45 %

Bromwasserstoffsaures Orthoform neu.

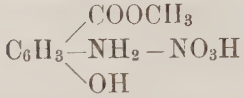


Wird Orthoform neu mit Bromwasserstoffsäure digeriert, so entsteht eine Ausscheidung des bromwasserstoffsauren Salzes. Aus Alkohol krystallisiert dasselbe in kleinen weissen Nadeln vom Smp. 232°, wobei es sich zersetzt. Die wässrige Lösung reagiert sauer.

0,1507 g Subst. gaben 0,1135 g BrAg.

$C_8H_{10}NO_3Br$	Berechnet	Gefunden
Br	32,26	32,05 %

Salpetersaures Orthoform neu.

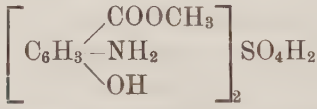


Digeriert man Orthoform neu mit verdünnter Salpetersäure, so erstarrt die Masse zu einem Krystallbrei von salpetersaurem Salz. Dasselbe krystallisiert aus absolutem Alkohol in weissen Nadeln vom Smp. 180—185°, wobei Zersetzung eintritt. Das Salz ist wasserlöslich und zeigt saure Reaktion.

0,1604 g Subst. gaben bei 13° und 721 mm 17 ccm N.

$C_8H_{11}N_2O_6$	Berechnet	Gefunden
N	12,17	11,85 %

Schwefelsaures Orthoform neu.

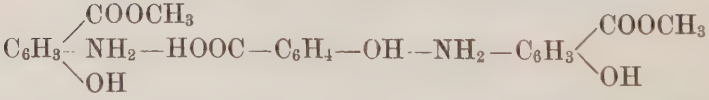


Das Salz wird dargestellt, indem man Orthoform neu in Wasser suspendiert und verdünnte Schwefesäure zugibt. Erst tritt Lösung ein, im Überschuss von Schwefelsäure scheidet sich dann das Sulfat ab. Dasselbe ist in Wasser schwer löslich und krystallisiert daraus in weissen zu Warzen vereinigten Nadeln vom Smp. 245°, wobei es sich zersetzt.

0,2015 g Subst. gaben 0,1102 g $BaSO_4$.

$C_{16}H_{20}N_2O_{10}S$	Berechnet	Gefunden
S	7,40	7,49 %

Salicylsaures Orthoform neu.



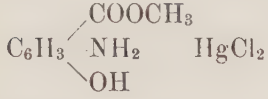
Orthoform neu wird mit molekularen Mengen Salicylsäure (16,7 g Orthoform neu auf 6,9 g Salicylsäure) innig gemischt und in Essigäther in der Wärme gelöst. Beim Erkalten krystallisiert das Salz in weissen glänzenden Blättchen vom Smp. 129° aus. Dasselbe wird auch erhalten, wenn man die oben angegebenen Mengen der Componenten zusammenschmilzt und das Reaktionsprodukt aus heissem Benzol umkrystallisiert.

I. 0,1607 g Subst. gaben bei 14° und 721 mm 9,1 ccm N.
II. 0,1224 g Subst. gaben bei 9° und 719 mm 6,2 ccm N.

$C_{23}H_{24}N_2O_9$	Berechnet	Gefunden
N	5,93	I. 6,31; II. 5,76 %

Doppelsalze von Orthoform neu.

Orthoform-neu-Sublimat.

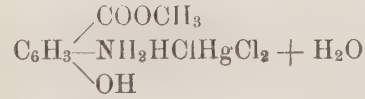


Bringt man eine wässrige Lösung von Sublimat mit einer wässrigen Aufschlämmung von Orthoform neu zusammen, so bildet sich ein gelber Körper, der aus Alkohol umkrystallisiert gelbe, zu Warzen vereinigte Nadeln vom Smp. 165° bildet. In kaltem Wasser ist das Doppelsalz schwer löslich, in heissem Wasser scheidet sich Quecksilberoxyd und Quecksilber ab.

0,1998 g Subst. gaben 0,1062 g HgS.

$C_8H_9NO_3HgCl_2$	Berechnet	Gefunden
Hg	45,66	45,79 %

Sublimatdoppelsalz von salzsaurem Orthoform neu.



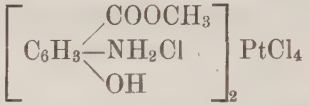
Versetzt man die wässrige Lösung von 1 g salzsaurem Orthoform neu mit einer wässrigen Lösung von 1,33 g Sublimat, fügt einige Tropfen Salzsäure hinzu und erwärmt, so krystallisiert beim Erkalten das Doppelsalz in schwach rötlich gefärbten glänzenden Nadeln vom Smp. 185° aus. Dasselbe ist in Wasser ziemlich leicht löslich, und zeigt die Lösung saure Reaktion.

0,1269 g Subst. gaben beim Trocknen bei 110° einen Gewichtsverlust von 0,0049 g.

0,1548 g Subst. gaben 0,0724 g HgS.

$C_8H_{10}NO_3ClHgCl_2 + H_2O$	Berechnet	Gefunden
H_2O	3,86	3,87 %
Hg	40,61	40,37 %

Platinchloriddoppelsalz von salzs. Orthoform neu.

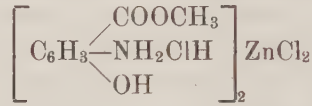


Aus einer mit Salzsäure angesäuerten Lösung von salzsaurem Orthoform neu scheiden sich auf Zusatz von Platinchlorid nach längerem Stehen schöne gelbe Nadeln vom Smp. 225° ab. Dieselben lassen sich nicht umkrystallisieren, da sich beim Erwärmen sofort Platin abscheidet.

0,0660 g Subst. gaben 0,0176 g Platin.

$C_{16}H_{20}N_2PtCl_6$	Berechnet	Gefunden
Pt	26,46	26,66%

Zinkchloriddoppelsalz von salzs. Orthoform neu.



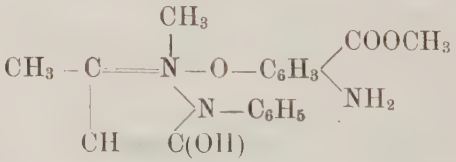
Bringt man eine alkoholische Lösung von Chlorzink mit einer alkoholischen Lösung von salzsaurem Orthoform neu (auf 1 g salzsaures Orthoform neu 1 g Chlorzink) in der Wärme zusammen, so scheidet sich in der Kälte nach längerem Stehen das Doppelsalz in weissen Nadeln vom Smp. 243° ab. Die Krystallisation kann man beschleunigen, wenn man die Lösung in den Schwefelsäureexsikkator bringt.

0,2614 g Subst. gaben 0,0471 g ZnS.

$C_{16}H_{20}N_2ZnCl_4$	Berechnet	Gefunden
Zn	11,97	12,05%

Kondensationen der Orthoforme mit Antipyrin und dessen Derivaten.

Antipyrin-Orthoform.



Schon beim Zusammenreiben molekularer Mengen Antipyrin und Para-amido-meta-oxybenzoësäuremethylester tritt eine Reaktion ein;

die zuerst pulverige Masse wird mit einem Mal weich und schmierig und erhärtet nicht mehr. Das schmierige Reaktionsprodukt lässt sich aus Essigaether umkrystallisieren und scheidet sich in grossen fast farblosen Krystallen vom Smp. 82° ab.

Zweckmässiger lässt sich die Verbindung jedoch darstellen, wenn man 16,7 g Orthoform und 18,8 g Antipyrin ohne weiteres in Essigaether bei gewöhnlicher Temperatur auflöst, von eventuellen Verunreinigungen abfiltriert und dann die Lösung sich selbst überlässt. Schon nach etwa $^1/_2$stündigem Stehen schiessen Krystalle der durch besondere Krystallisationsfähigkeit ausgezeichneten Verbindung an. Dieselben lassen sich bis zu jeder beliebigen Grösse züchten, da es nur auf die Grösse des Krystallisationsgefässes und auf die Konzentration der Lösung ankommt.

Das Antipyrin-Orthoform ist löslich in Alkohol, Methylalkohol, Aceton, Benzol, Chloroform, Essigaether, unlöslich in Wasser, Ligroin und Gasolin.

0,1751 g Subst. gaben 0,4142 g CO_2 und 0,0942 g H_2O.

$C_{19}H_{22}N_3O_4$	Berechnet	Gefunden
C	64,22	64,47 %
H	5,91	5,99 %

Herr Gossner vom hiesigen mineralogischen Institut hatte die Liebenswürdigkeit, einige Krystallmessungen vorzunehmen. Als Resultat derselben wurde mir Folgendes mitgeteilt:

Die Krystallform ist monoklin.

$$a : b : c = 1{,}1580 : 1 : 0{,}5343$$

Beobachtete Formen: $0 = \{111\}$; $\omega = \{1\bar{1}1\}$; $z = \{212\}$; $\zeta = \{\bar{2}12\}$; $m = \{210\}$; $n = \{410\}$; $b = \{010\}$ selten $s = \{301\}$

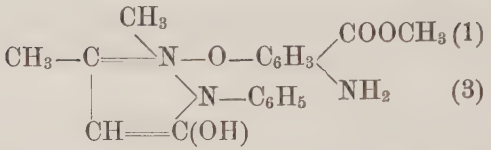
Die Krystalle sind immer Zwillinge nach (100).

Es sind gelblich gefärbte, stark gestreifte Prismen, stets nur an einem Ende ausgebildet, und zeigen gewöhnlich eine anscheinend rhombische Pyramide, gebildet von 4 Flächen ω zweier nach (100) zu einem Zwilling verwachsener Krystalle. Geht dagegen die Zwillingsebene nicht durch die Mitte, so treten noch die Flächen 0 und z an dem sehr schwach einspringenden Winkel auf.

Die Ebene der optischen Achsen ist senkrecht zu (010). Die spitze Bisektrix ist nur sehr wenig gegen die Normale zur Basis geneigt. Die auf der Basis austretenden Achsen bilden einen Winkel von 38° 50′.

Die Doppelbrechung ist negativ, die Dispersion sehr stark. $\nu < \rho$.

Antipyrin-Orthoform neu.



Zur Kondensation des Antipyrin mit Orthoform neu genügt es nicht, wie im vorhergehenden Fall, die Komponenten nur zusammenzureiben, sondern man muss 16,7 g Orthoform neu mit 18,8 g Antipyrin bei 120—130° zusammenschmelzen, oder einfacher, man lässt beide Substanzen in den angegebenen Mengenverhältnissen in Essigaether gelöst stehen. Es scheiden sich aus der Lösung anscheinend trikline fast farblose Krystalle vom Smp. 93° ab, die jedoch nicht messbar waren.

0,0745 g Subst. gaben bei 12° und 728 mm 12 ccm N.

0,1932 g Subst. gaben 0,4683 g CO_2 und 0,1076 g H_2O.

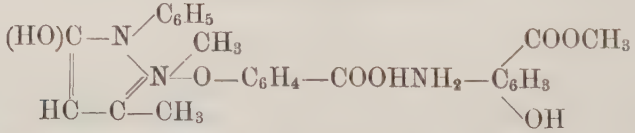
$C_{19}H_{22}N_3O_4$	Berechnet	Gefunden
C	64,22	64,43 %
H	5,91	6,00 %
N	11,83	12,13 %

Die Löslichkeitsverhältnisse sind dieselben wie bei Antipyrin-Orthoform.

Mit $FeCl_3$ gibt Antipyrin-Orthoform-neu in alkoholisch-wässriger Lösung beim Erwärmen eine tiefgrüne Färbung.

Mit Salzsäure zersetzen sich die beiden eben besprochenen Verbindungen sofort in salzsaures Antipyrin und das entsprechende Orthoformchlorhydrat.

Salipyrin-Orthoform.



Um zu diesem Körper zu gelangen, versuchte ich zuerst Folgendes. 3,55 g Antipyrin-Orthoform wurden bei 100° mit 1,38 g Salicylsäure zusammengeschmolzen, bis eine klare Schmelze entstand; dann liess ich erkalten und gab einige Tropfen Toluol hinzu, worauf die Masse erstarrte. Das aus Toluol umkrystallisierte Produkt zeigte anfangs den Smp. 76°, doch bei weiterem Umkrystallisieren ging die Verbindung auseinander, und ich bekam einen Körper vom Smp. 91—92°, der sich als Salipyrin erwies.

Beim Zusammenschmelzen von Antipyrin-Orthoform-neu mit Salicylsäure erhielt ich manchmal neben Salipyrin durch Umkrystallisieren aus Benzol auch einen Körper vom Smp. 129°, der sich als salicylsaures Orthoform neu erwies.

Zu dem gewünschten Salipyrin-Orthoform gelangt man, wenn man 1 g Antipyrin, 0,4 g Salicylsäure und 0,9 g Orthoform bei 140—160° zusammenschmilzt. Ist die Reaktionsmasse fast erkaltet, so setzt man einige Tropfen über Natrium getrockneten Toluols hinzu und kühlt vollends ab, bis die Masse erstarrt ist. Dann löst man das Reaktionsprodukt in der ungefähr dreifachen Menge Toluol in der Wärme auf und rührt bis zum Erkalten um. Es krystallisiert dann die neue Verbindung in etwas gelblich gefärbten Tafeln aus, die den Smp. 76° zeigen.

I. 0,2480 g Subst. gaben 0,5770 g CO_2 und 0,1245 g H_2O,
II. 0,2638 g Subst. gaben 0,6000 g CO_2 und 0,1356 g H_2O,
0,2683 g Subst. gaben bei 12° und 719 mm 20 ccm N.

$C_{26}H_{27}N_3O_7$	Berechnet	Gefunden
C	63,29	I. 63,42 II. 62,96 %
H	5,48	I. 5,56 II. 5,68 %
N	8,11	8,36

Die einzelnen Bestandteile Antipyrin, Salicylsäure und Orthoform liessen sich folgendermassen nachweisen. Die Verbindung wurde in Wasser aufgeschlemmt und mit Salzsäure versetzt, wobei sich Salicylsäure, erkenntlich an ihrem Smp. 159° und der tief violetten Eisenchloridreaktion, abschied, während die Bestandteile Orthoform und Antipyrin als salzsaure Salze in Lösung gingen. Die mit Bicarbonat versetzte Lösung dieser beiden Salze wurde ausgeäthert, wobei das Orthoform, das dann durch seinen Smp. 120° identificiert wurde, in den Aether ging, während das Antipyrin in der schwach alkalischen Lösung zurückblieb. Nach dem Versetzen mit HCl und Einengen der stark verdünnten Lösung auf dem Wasserbade liess sich das Antipyrin entweder als Pikrat vom Smp. 188° oder als Platinchloriddoppelsalz abscheiden.

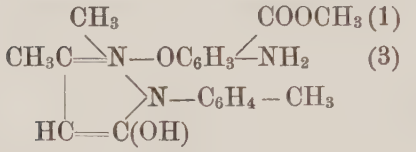
Salipyrin-Orthoform neu.

Diese Verbindung wird auf dieselbe Weise dargestellt wie die vorhergehende und aus Toluol umkrystallisiert. Der in prism. Nadeln krystallisierende Körper zeigt den Smp. 75—77°.

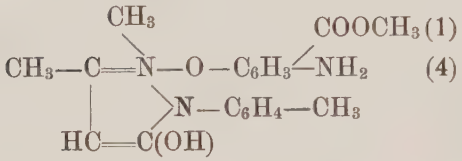
0,2476 g Subst. gaben 0,5721 g CO_2 und 0,1290 g H_2O.

$C_{26}H_{27}N_3O_7$	Berechnet	Gefunden
C	63,29	63,00 %
H	5,48	5,77 %

Tolylantipyrin-Orthoform neu.



Tolylantipyrin-Orthoform.



Die erstere dieser beiden Verbindungen wird in der Weise dargestellt, dass man 1 g Tolypyrin und 0,83 g Orthoform neu bei 140° zusammenschmilzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionsmasse aus Essigaether umkrystallisiert, wobei man die essigaetherische Lösung bis zur Abkühlung rührt. Aus Toluol lässt sich die Verbindung auch in krystallisierte Form bringen, doch fällt sie beim Erkalten zuerst ölig aus, um alsbald zu einer Krystallmasse zu erstarren.

Der Körper bildet glänzende Tafeln vom Smp. 79—80°.

0,2478 g Subst. gaben 0,5920 g CO_2 und 0,1424 g H_2O.

$C_{20}H_{23}N_3O_4$	Berechnet	Gefunden
C	65,04	65,15 %
H	6,23	6,37 %

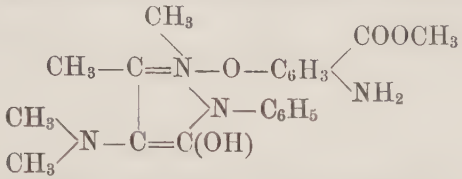
Tolylantipyrin-Orthoform wird auf dieselbe eben angegebene Weise dargestellt. Aus Essigaether oder Toluol krystallisiert die Verbindung in weissen kleinen Prismen vom Smp. 80—86°.

Dieselbe ist löslich in Toluol, Alkohol, Essigaether, Chloroform und Aceton, während sie in Wasser und Petrolaether sich nicht löst.

0,2715 g gaben 0.6480 g CO_2 und 0,1560 g H_2O.

$C_{20}H_{23}O_4N_3$	Berechnet	Gefunden
C	65,04	65,08 %
H	6,23	6,37 %

Pyramidon-Orthoform und Pyramidon-Orthoform neu.



I. Wird 1 g Orthoform mit 1,38 g Pyramidon (=Dimethyl-amido-antipyrin) zusammengeschmolzen und die Masse aus Alkohol umkrystallisiert, so entsteht das neue Kondensationsprodukt vom Smp. 76°. Alkohol eignet sich jedoch nicht als Krystallisationsmittel, da das Reaktionsprodukt manchmal wieder in Pyramidon und Orthoform zerfällt.

Es empfiehlt sich vielmehr die bei 130—140° erhaltene Schmelze unter Zusatz eines Tropfen Toluols erkalten zu lassen. Ist die Masse erstarrt, so löst man sie in wenig Toluol in der Wärme auf und lässt dann auskrystallisieren. Manchmal scheidet sich der Körper ölig ab, doch erstarrt er dann bald. Er bildet schwach gelblich gefärbte glänzende Tafeln vom Smp. 72—76°, die rhombischen Habitus zeigen.

0,2424 g Subst. gaben 0,5630 g CO_2 und 0,1510 g H_2O
0,1482 g Subst. gaben bei 5° und 717 mm 17,8 ccm N.

$C_{21}H_{26}N_3O_4$	Berechnet	Gefunden
C	63,31	63,32 %
H	6,53	6,83 %
N	14,07	13,85 %

Das Pyramidon-Orthoform ist löslich in Aether, Alkohol, Essigaether, Chloroform und Benzol.

II. Pyramidon-Orthoform neu wird auf die nämliche Weise wie die eben besprochene Verbindung dargestellt, nur muss man beim Umkrystallisieren bis zum Erkalten rühren. Aus wenig Toluol scheidet sich der Körper zuerst als Öl ab, das aber nach längerem Stehen erstarrt. Die Krystalle bilden glänzende durchsichtige Prismen vom Smp. 65—66°.

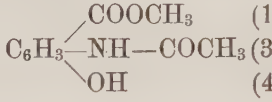
0,2038 g Subst. gaben bei 11° und 716 mm 26 ccm N.
0,2400 g Subst. gaben 0,5603 g CO_2 und 0,1490 g H_2O.

$C_{21}H_{26}N_3O_4$	Berechnet	Gefunden
C	63,31	63,66
H	6,53	6,87
N	14,07	14,32

Es sei hier noch bemerkt, dass, während sämtliche angeführte Kondensationsprodukte in Wasser beständig sind, sich die letzte Verbindung, das Pyramidon-Orthoform-neu schon nach $^1/_2$ stündigem Stehen in Wasser zersetzt.

Acylierungen von Orthoform neu.

Acetyl-m-amido-p-oxybenzoësäuremethylester.

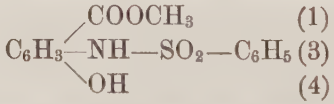


1 g Orthoform neu wird mit 0,5 g Acetylchlorid in Benzollösung 6—8 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Die neue Verbindung scheidet sich dabei aus. Dieselbe ist in Alkalien vollständig löslich, was beweist, dass nur am N Acylierung stattgefunden hat. Der aus Methylalkohol umkrystallisierte Körper bildet kleine Nadeln vom Smp. 198°. Mit $FeCl_3$ in alkoholisch wässriger Lösung gibt er keine Färbung.

0,2556 g Subst. gaben bei 12° und 718 mm 15,2 ccm N.

$C_{10}H_{11}NO_4$	Berechnet	Gefunden
N	6,69	6,66 %

Phenylsulfuryl-m-amido-p-oxybenzoësäuremethylester.



1 g Orthoform neu wird in 8—10 g Pyridin gelöst und 1 g Benzolsulfochlorid nach und nach unter Eiskühlung hinzugesetzt, und dann die Lösung sich selbst 8—10 Stunden überlassen. Hierauf giesst man die Reaktionsmasse auf Eis, wobei sich ein rotes balderstarrendes Öl abscheidet, das in Natronlauge leicht löslich ist, sich mit CO_2 wieder aus der alkalischen Lösung abscheidet und in Salzsäure unlöslich ist. Zur Reinigung löst man den Körper in Alkali und fällt unter Kühlung mit verdünnter Schwefel- oder Salzsäure wieder aus.

Aus Alkohol umkrystallisiert bildet die Verbindung kleine weisse Nadeln, bei langsamem Auskrystallisieren farblose Krystalle von prismatischem Habitus. Der Körper zeigt den Smp. 197°.

0,1764 g Subst. gaben 0,3540 g CO_2 und 0,0725 g H_2O.

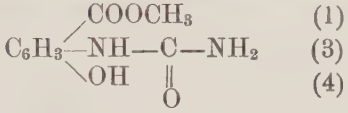
$C_{14}H_{13}NO_5S$	Berechnet	Gefunden
C	54,72	54,70 %
H	4,23	4,53 %

Die Unlöslichkeit der Verbindung in Säuren beweist, dass das Acyl am N sitzt.

Mit $FeCl_3$ gibt der Körper in alkoholisch wässriger Lösung eine Grünfärbung, die beim Stehen an der Luft missfarbig wird.

In Alkohol und Essigaether ist die Verbindung löslich; in Wasser und den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln ist sie unlöslich.

Ortho-Uramido-para-oxybenzoësäuremethylester.[1])

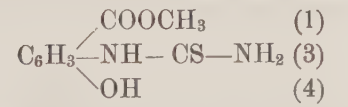


1 g Orthoform-neu-chlorhydrat in wässriger Lösung wird mit einer Lösung von 0,39 g (besser mit einem Überschuss) Kaliumcyanat versetzt. Der sich sofort abscheidende Niederschlag ist der neue Körper, doch ist demselben viel Chlorkalium beigemengt, dass sich durch Auskochen mit Wasser entfernen lässt. Die Verbindung ist schwer löslich in heissem Wasser, leicht löslich in Alkohol, ziemlich leicht in Methylalkohol; in Essigaether, Aether, Chloroform und Benzol ist sie unlöslich. Aus Methylalkohol krystallisiert der Körper in kleinen prismatischen Kryställchen vom Smp. 183 ° (Patent 185 °).

0,1862 g Substanz gaben 0,3498 g CO_2 und 0,0842 g H_2O.

$C_9H_{10}NO_4$	Berechnet	Gefunden
C	51,43	51,23 %
H	4,76	4,99 %

Orthoform-neu-Sulfoharnstoff.



1 g salzsaures Orthoform neu und 0,49 g sulfocyansaures Kalium werden in wässriger Lösung $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Erkalten scheiden sich eine Menge kleiner prismatischer Nadeln

1) Diese Verbindung ist unlängst in einem Patente von Kalle u. Co. beschrieben worden: „Verfahren zur Darstellung der Ortho-uramido-p-oxybenzoësäuren und ihrer Ester". Die Angaben daselbst stimmen mit Ausnahme einer Schmelzpunktsdifferenz von 2° mit meinem Befunde überein.

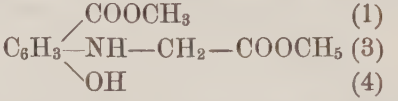
ab; dieselben sind in Alkohol und in Wasser löslich, in Essigaether, Aether, Benzol und Chloroform unlöslich.

Der aus Wasser umkrystallisierte Sulfoharnstoff zeigt den Smp. 163°.

0,3022 g Subst. gaben 0,5295 g CO_2 und 0,1248 g H_2O.

$C_9H_{10}NO_3S$	Berechnet	Gefunden
C	47,78	47,78 %
H	4,42	4,56 %

Meta-amidoessigaether-p-oxybenzoësäuremethylester.



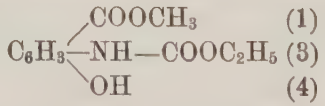
1 g Orthoform neu wird in alkoholischer Lösung mit 0,73 g Monochloressigsäure-aethylester unter Zusatz von einigen Tropfen Soda 5—6 Stunden am Rückflusskühler erhitzt. Die erkaltete Reaktionsmasse wird auf Eis gegossen, wobei sich der neue Körper als Öl abscheidet, das jedoch bald erstarrt. Der Orthoform-neu-essigaether krystallisiert aus wässrigem Alkohol in glänzenden farblosen Nadeln vom Smp. 99—100°, die aber nach längerem Stehen an der Luft oder im Exikkator Alkohol abgeben und dann den Smp. 126° zeigen. Aus Essigaether umkrystallisiert hat der Körper gleich den Smp. 126°.

0,2468 g Subst. gaben 0,5135 g CO_2 und 0,1352 g H_2O.

$C_{12}H_{15}NO_5$	Berechnet	Gefunden
C	56,91	56,72 %
H	5,81	6,07 %

Der Körper ist löslich in NaOH und lässt sich mit CO_2 aus alkalischer Lösung wieder ausfällen. Mit $FeCl_3$ in wässrig alkoholischer Lösung gibt er eine Grünfärbung.

Carboxyaethyl-m-amido-p-oxybenzoësäuremethylester.



1 g Orthoform neu wird mit ungefähr 1 g Chlorkohlensäure-aethylester 6—7 Stunden auf dem Wasserbade am Rückflusskühler erhitzt, dann das Reaktionsprodukt in verdünnter Natronlauge gelöst, filtriert und die Lösung unter Eiskühlung mit verdünnter Salzsäure

versetzt. Der sich abscheidende Körper ist die neue Verbindung. Die Ausbeute beträgt nur 50 % der Theorie, da die Hälfte des angewendeten Orthoform neu als salzsaures Salz der Reaktion entzogen wird.

Eine andere Darstellungsweise des Orthoform-neu-N-kohlensäureaethers, die fast quantitative Ausbeuten liefert, besteht darin, dass man 1 g Orthoform neu in 10 g Pyridin löst und in der Kälte nach und nach 0,65 g Chlorkohlensäureaether hinzufügt. Nach achtstündigem Stehen wird die Reaktionsmasse auf Eis gegossen und mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei sich die Verbindung vollständig abscheidet. Zur weiteren Reinigung löst man den Körper in verdünnter Natronlauge und fällt ihn dann durch Einleiten von Kohlensäure oder durch Versetzen der alkalischen Lösung mit Salzsäure, in letzterem Falle muss gut gekühlt werden.

Die Verbindung wird aus absolutem Alkohol in weissen Nädelchen vom Smp. 158° erhalten.

0,2832 g Subst. gaben 0,5714 g CO_2 und 0,1457 g H_2O.

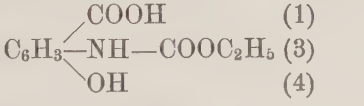
$C_{11}H_{13}NO_3$	Berechnet	Gefunden
C	55,23	55,01 %
H	5,44	5,72 %

Dass der Körper thatsächlich am N acyliertes Orthoform neu ist, beweist seine Unlöslichkeit in Mineralsäuren, sowie die Löslichkeit in NaOH und seine Fällbarkeit mit Kohlensäure.

Mit Eisenchlorid gibt der Körper in wässrig alkoholischer Lösung eine Grünfärbung, die beim Stehen an der Luft wieder verschwindet.

Nach Zahn[1]) geben Körper dieser Art, wie an der Carboxyaethyl-orthoamidosalicylsäure von ihm gezeigt wurde, durch Kochen mit Natronlauge die entsprechende Anhydroverbindung.

Dies war jedoch hier nicht der Fall, sondern ich erhielt selbst nach $^1/_2$ stündigem Erwärmen mit NaOH nur die entsprechende Säure, nämlich das Urethan der Meta-amido-paraoxy-benzoësäure



Diese Säure ist löslich in Methylalkohol, Alkohol und Eisessig; in den übrigen gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln ist sie

1) J. pr. Ch. 61, 53.

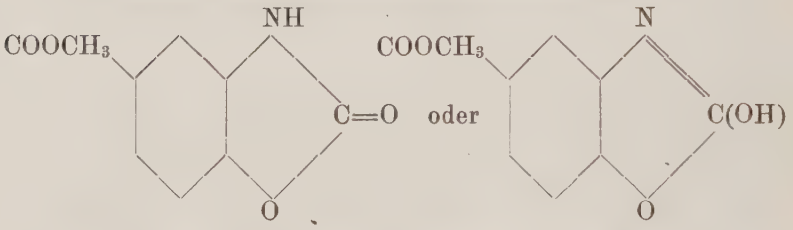
unlöslich. Aus Methylalkohol krystallisiert sie in kleinen etwas gelblich gefärbten Nadeln, die bei 280° noch nicht schmelzen.

Mit Eisenchlorid gibt sie selbst beim Erwärmen in alkoholisch wässriger Lösung keine Farbreaktion.

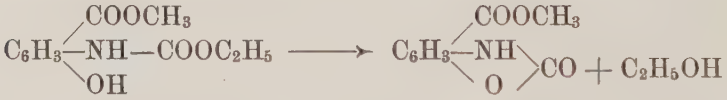
0,2395 g Subst. gaben 0,4692 g CO_2 und 0,1061 g H_2O.

$C_{10}H_{11}NO_5$	Berechnet	Gefunden
C	53,33	53,40 %
H	4,88	4,92 %

Carbonyl-p-oxy-m-amidobenzoësäuremethylester.



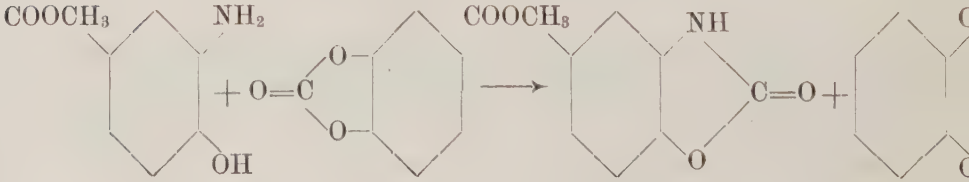
I. Erhitzt man die N-Carboxyaethylverbindung des Orthoform neu ungefähr eine halbe Stunde auf 180° dann spaltet sich Alkohol ab, den man deutlich wahrnehmen kann, und die anfangs geschmolzene Masse erstarrt vollständig.



Der neue Körper ist in Soda und Natronlauge löslich; mit Eisenchlorid gibt er keine Reaktion mehr.

Aus Sprit umkrystallisiert bildet die Carbonylverbindung derbe glänzende Nadeln vom Smp. 196,5°.

II. Denselben Körper erhält man aus Orthoform neu auch durch Einwirkung von Brenzkatechincarbonat



1 g Brenzkatechincarbonat und 1,2 g Orthoform neu werden etwa eine halbe Stunde im Ölbad auf 190° erhitzt. Die intensiv rote Schmelze erstarrt sofort nach dem Herausnehmen aus dem Ölbad. Die gut zerkleinerte Masse wird mit Aether in der Wärme ausgezogen, um das Brenzkatechin zu entfernen, und den Rückstand krystallisiert man aus Sprit um.

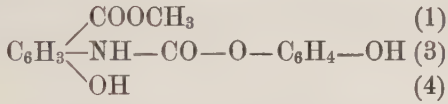
Dass der Körper identisch ist mit dem aus der Carboxyaethylverbindung des Orthoform neu durch Schmelzen erhaltenen, geht daraus hervor, dass ein Gemisch der beiden denselben Smp. 196,5° zeigte. Auch aus seinem sonstigen Verhalten ist die Identität ersichtlich.

Eine Analyse der auf die erste Weise dargestellten Carbonylverbindung ergab:

I. 0,1330 g Subst. gaben 0,2740 g CO_2 und 0,0490 g H_2O.
II. 0,2124 g Subst. gaben 0,4372 g CO_2 und 0,0730 g H_2O.

$C_9H_7NO_4$	Berechnet	Gefunden
C	55,95	I. 56,15 II. 56,11 %
H	3,62	I. 4,06 II. 3,82 %

Orthoform-neu-carbaminsäurebrenzkatechinester.



Erwärmt man 1 g Brenzkatechincarbonat mit 1,3 g Orthoform neu in aetherischer Lösung auf dem Wasserbade eine Stunde, so scheidet sich ein Körper ab, der in Alkali leicht löslich ist und mit $FeCl_3$ eine grüne Färbung gibt. Der Schmelzpunkt liegt bei 161°. Aus Alkohol und Wasser umkrystallisiert bildet er kleine Nadeln.

Der Körper ist, wie seine Bildungsweise und eine Analyse ergab, das unter Ringsprengung entstandene Additionsprodukt von Orthoform neu an Brenzkatechincarbonat.

Die Verbindung ist, wenn einmal isoliert, beständig, jedoch schon beim Stehen in alkoholischer Lösung zersetzt sie sich; die Lösung färbt sich tief rot und es scheidet sich Carbonyl-orthoform neu in glänzenden Krystallen vom Smp. 196,5 ab, während Brenzkatechin in Lösung bleibt; auch dieses lässt sich durch Eindampfen des alkoholischen Filtrates gewinnen und durch seinen Schmelzpunkt identificieren.

Es ist daher sehr schwer, das neue Produkt vollkommen rein zu bekommen.

0,1767 g Subst. gaben 0,3810 g CO_2 und 0,0696 g H_2O.
0,2262 g Subst. gaben 0,4924 g CO_2 und 0,0930 g H_2O.

$C_{15}H_{13}NO_6$	Berechnet	Gefunden
C	59,40	I. 58,80 II. 59,37 %
H	4,29	I. 4,35 II. 4,55 %

Einwirkung von Phosgen auf Orthoform neu.

Die oben beschriebene Carbonylverbindung des Orthoform neu lässt sich auch noch darstellen durch Einwirkung einer Phosgenlösung auf in Alkali gelöstes Orthoform neu.

2 g Orthoform neu werden mit 100 g Wasser übergossen und in einem kleinen Überschuss von Natronlauge gelöst. Dazu setzt man in der Kälte 10 ccm einer 20 proc. Phosgenlösung in Toluol und rührt dabei unter Anwendung einer Turbine kräftig um. Der sich ausscheidende Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gut gewaschen und zur Reinigung in verdünnter Soda gelöst und dann mit verdünnter Salzsäure in der Kälte gefällt. Die Verbindung zeigt dasselbe Verhalten, wie oben vom Carbonyl-Orthoform neu angegeben wurde.

Eine Mischprobe der auf die angegebenen Weisen dargestellten Verbindungen zeigte den unveränderten Smp. 196,5°.

Methylierungen von Orthoform neu.

16,7 g Orthoform neu werden in absolutem Alkohol gelöst und 57,8 g Jodmethyl (4 Moleküle) hinzugesetzt und dann auf dem Wasserbade 5—6 Stunden an einem gut kühlenden langen Rückflusskühler erwärmt; hernach destilliert man den Alkohol ab, bis sich Krystalle in der Wärme abzuscheiden beginnen. Man setzt nun Aether zu, wobei sich ein gelber Körper abscheidet, der an der Saugpumpe mit viel Aether ausgewaschen, fast rein weiss wird, sich aber an der Luft gar bald wieder gelb färbt.

Die Verbindung ist in Wasser spielend leicht löslich; aus Alkohol umkrystallisiert, bildet sie säulenförmig aussehende mikroskopische Nadeln vom Smp. 204—206°.

Den Analysen nach liegt ein Gemisch von jodwasserstoffsaurem Mono- und Dimethylorthoform neu vor.

Berechnet für $C_6H_3(COOCH_3)(NHCH_3JH)(OH)$ J = 41,10 %

Berechnet für $C_6H_3(COOCH_3)(N(CH_3)_2JH)(OH)$ J = 39,32 %

Mittel J = 40,21 %

Gefunden I. J = 40,27, II. J = 40,24, III. J = 40,05 %

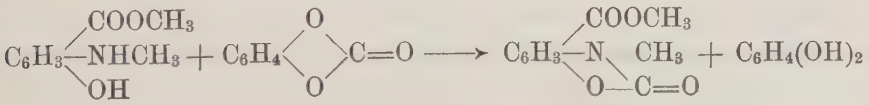
Versetzt man die wässrige Lösung der Jodide mit Natronlauge, so scheidet sich ein Öl ab, das aber in einem Überschuss von Lauge sich wieder löst. Dieser Umstand beweist, dass nur an den Stickstoff Methylgruppen getreten sind. Um die Basen frei zu machen, löst man das Gemisch der Jodide in Wasser, setzt Bicarbonat hinzu bis zur alkalischen Reaktion, versetzt mit Kochsalz, um auszusalzen, und aethert mehrmals kräftig aus.

Die erst mit Tierkohle behandelte und dann mit Glaubersalz getrocknete aetherische Lösung hinterlässt nach dem Verdunsten des Aethers eine syrupdicke Masse, die erst nach längerem Stehen in der Kälte zu einem Krystallbrei erstarrt.

Durch fraktionierte Destillation lassen sich die beiden Basen nur schwer trennen. Es wurde zwar eine Vakuumdestillation vorgenommen, bei welcher bei 152° ein Öl überging, das im Exsikkator gar bald erstarrte und sich als Dimethylorthoform neu erwies, doch waren die Ausbeuten so schlecht, dass diese Methode verlassen werden musste.

Trennung von Mono- und Dimethylorthoform neu.

Günstigere Resultate werden erzielt, wenn man die Trennung vornimmt durch Einwirkung von Brenzkatechincarbonat auf das Gemisch der Basen. Dieser Körper sollte auf primäre und sekundäre Amine unter Ringsprengung und Bildung eines Carbaminsäurebrenzkatechinesters reagieren, doch macht sich hier die Nähe der im Manomethylorthoform neu enthaltenen OH-Gruppe bemerkbar und man erhält Carbonyl-monomethylorthoform neu, während die N-Dimethylverbindung nicht reagiert.



Die Trennung wird folgendermassen ausgeführt:

1,3 g des Basengemisches werden mit 0,7 g Brenzkatechincarbonat bei Wasserbadtemperatur zusammengeschmolzen, bis eine klare Schmelze entsteht. Beim Erkalten erstarrt die Masse sofort zu einem Krystallbrei. Das Reaktionsprodukt wird mit Aether in der Wärme mehrmals ausgezogen, um das Dimethylorthoform, Brenzkatechin und unverändertes Brenzkatechinkarbonat zu entfernen.

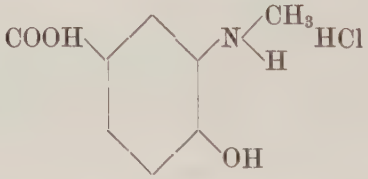
Die zurückbleibende Masse wird aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Der neue Körper bildet prachtvoll glänzende, lange spröde Nadeln vom Smp. 168°. Die Verbindung ist in NaOH und Säure unlöslich und gibt keine Eisenchloridreaktion.

I. 0,3061 g Substanz gaben 0,6486 g CO_2 und 0,1260 g H_2O
II. 0,2604 g Substanz gaben 0,5524 g CO_2 und 0,1088 g H_2O
0,1983 g Substanz gaben bei 22° und 722 mm 12,8 g N.

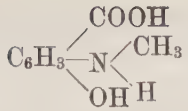
$C_{10}H_9NO_4$	Berechnet	Gefunden
C	57,97	I. 57,83 II. 57,79 %
H	4,34	I. 4,64 II. 4,57 %
N	6,76	6,93 %

Aufspaltung des Carbonylmonomethylorthoform neu.

3 g der Carbonylverbindung werden mit 15 ccm konzentrierter Salzsäure 3—4 Stunden im Einschmelzrohr auf 150° erhitzt. In dem Rohr, in welchem nach dem Erkalten noch ein sehr starker Druck vorhanden ist, findet sich eine klare Lösung vor. Dieselbe wird auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand in Alkohol gelöst, mit Tierkohle behandelt und dann die alkoholische Lösung mit Essigaether versetzt, wobei sich ein rein weisser, in Wasser leicht löslicher Körper vom Smp. 220° abscheidet. Derselbe ist das salzsaure Salz der p-Oxy-m-monomethylamidobenzoësäure.



Aus dieser Verbindung macht man die Base frei, indem man die wässrige Lösung derselben vorsichtig mit Soda versetzt, wobei sich die p-Oxy-m-monomethylamidobenzoësäure



abscheidet.

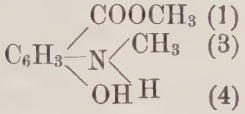
Dieselbe ist leicht löslich in Wasser, Aether, Alkohol und Essigaether. Die aus Sprit in gelblichen Nadeln krystallisierende Säure zeigt den Smp. 190°.

Eine Analyse ergab

0,1647 g gaben 0,3477 g CO_2 und 0,0868 g H_2O.

$C_8H_9NO_3$	Berechnet	Gefunden
C	57,48	57,55 %
H	5,38	5,80 %

Monomethylorthoform neu.



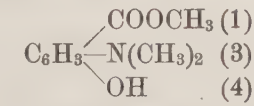
Das salzsaure Salz der p-Oxy-m-monomethylamidobenzoësäure wird in Methylalkohol gelöst und dann Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet, worauf die Lösung eine Stunde am Rückflusskühler gekocht wird. Nach dem Abdestillieren des Methylalkohols wird der noch flüssige Rückstand in gut gekühlte Sodalösung gegeben; man aethert mehrere Mal eventuell unter Zusatz von Kochsalz die alkalische Flüssigkeit aus. Nach dem Verdunsten des Aethers hinterbleibt das Monomethylorthoform neu.

Die Verbindung ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löslich. Aus Alkohol und Wasser krystallisiert sie in weissen Nadeln vom Smp. 154°.

0,2085 g Subst. gaben 0,4534 g CO_2 und 0,1190 g H_2O.

$C_9H_{11}NO_3$	Berechnet	Gefunden
C	59,66	59,28 %
H	6,07	6,33 %

Dimethylorthoform neu.



Wie oben angegeben, wurde die Schmelze der Basen mit Brenzkatechinkarbonat mit Aether extrahiert.

Diese aetherische Lösung wird nun eingedunstet, wobei sich ein

Syrup von Dimethylorthoform neu abscheidet, in welchen Krystalle von Brenzkatechin und Brenzkatechincarbonat eingebettet sind.

Die Masse wird mit Waser einige Male gut digeriert, wobei Brenzkatechin in Lösung geht, dann mit Salzsäure versetzt und mit Wasser verdünnt, das Dimethylorthoform findet sich in der Lösung als Salz, während Brenzkatechinkarbonat zurückbleibt, von dem man abfiltriert.

Die saure Flüssigkeit wird mit Bicarbonat versetzt, das ausgeschiedene Öl in Aether aufgenommen, die aetherische Lösung mit Tierkohle behandelt und dann mit Glaubersalz getrocknet.

Nach dem Verdunsten des Aethers hinterbleibt eine syrupdicke Masse, die manchmal sofort erstarrt, manchmal aber auch erst nach tagelangem Stehen in der Kälte zum Krystallisieren zu bringen ist.

Die Verbindung ist in allen organischen gewöhnlichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Ligroin leicht löslich; in Wasser löst sie sich nicht. Aus einem Gemisch von Alkohol und Wasser kann man sie umkrystallisieren, wobei sie in starkgestreiften anscheinend monoklinen Prismen vom Smp. 59,5—60° erhalten wird.

0,2555 g Subst. gaben 0,5760 g CO_2 und 0,1598 g H_2O.

$C_{10}H_{13}NO_3$	Berechnet	Gefunden
C	61,53	61,47 %
H	6,66	6,92 %

Das Dimethylorthoform ist leicht löslich in Natronlauge, schwerer in Soda; aus Sodalösung lässt es sich wieder mit Aether entfernen.

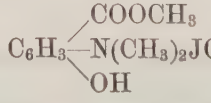
Mit Eisenchlorid gibt die Verbindung eine violette Färbung.

Salzsaures Dimethylorthoform neu.

Dasselbe wird dargestellt durch Übergiessen der Base mit Salzsäure; es krystallisiert aus Wasser in kleinen weissen Nadeln vom Smp. 176°. Die Lösung desselben zeigt zwar saure, aber nicht mineralsaure Reaktion.

Das Platinchloriddoppelsalz des salzsauren Dimethylorthoform neu krystallisiert aus Wasser, dem einige Tropfen Salzsäure zugesetzt sind, in gelben Nadeln vom Smp. 197°.

Jodmethylat des Dimethylorthoform neu.



1 g Dimethylorthoform neu lässt man in methylalkoholischer Lösung mit 0,73 g Jodmethyl stehen; nach Verlauf von einigen

Stunden scheidet sich ein gelblich gefärbter Körper ab. Derselbe krystallisiert aus Alkohol in weissen zu Sternen vereinigten Nadeln vom Smp. 190°.

Das Jodmethylat ist löslich in Wasser, in verdünntem Alkali und in Soda.

0,2480 g Subst. gaben 0,3561 g CO_2 und 0,1148 g H_2O
0,2044 g Subst. gaben 0,1437 g JAg.

$C_{11}H_{18}NO_3J$	Berechnet	Gefunden
C	39,17	39,15 %
H	4,74	5,12 %
J	37,68	37,96 %

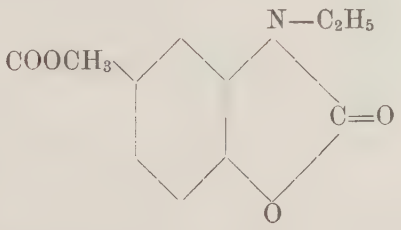
Aethylierung von Orthoform neu.

Die Aethylverbindungen des Orthoform neu werden in analoger Weise wie die Methylverbindungen dargestellt.

Die Trennung der Basen, Mono- und Diäthylorthoform neu wurde nicht mit Brenzkatechincarbonat, sondern mit Phosgen vorgenommen, das in derselben Weise auf die Monoalkylverbindung wirkt unter Bildung von Carbonylmonoalkylorthoform neu.

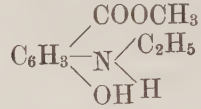
Das Basengemisch wird in Natronlauge gelöst und unter tüchtiger Eiskühlung, die man am besten bewirkt, indem man Eisstücke in die alkalische Flüssigkeit gibt, eine Lösung von Phosgen in Toluol bis zur sauren Reaktion zugesetzt; es scheidet sich ein Niederschlag ab, der mit viel Aether aufgenommen wird. Nach dem Verdunsten des Aethers hinterbleibt zunächst eine schmierige Masse, die nach mehrmaligem Kochen mit Sprit unter Zusatz von Tierkohle sich zur Krystallisation bringen lässt.

Das Carbonylmonoaethylorthoform neu



bildet weisse Nadeln vom Smp. 105°.

Monoaethylorthoform neu.



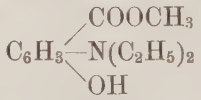
Die Carbonylverbindung ist auf dieselbe Weise aufspaltbar wie die entsprechende Methylverbindung.

Die Zwischenprodukte wurden bei der Verarbeitung auf Monoaethylorthoform neu nicht weiter gereinigt, sondern als Rohprodukte verarbeitet.

Das Monoaethylorthoform neu wurde zur Reinigung in sein salzsaures Salz übergeführt, das aus Alkohol in weissen Nadeln vom Smp. 210° krystallisiert.

Die mit Bicarbonat versetzte wässrige Lösung dieses Salzes lässt die Monoaethylverbindung in weissen Nadeln fallen. Dieselben sind in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich; aus Sprit umkrystallisiert, zeigen sie den Smp. 117°.

Diaethylorthoform neu.



Die ausgeaetherte vom Carbonylmonoaethylorthoform neu befreite salzsaure Lösung wird mit Bicarbonat versetzt und mit Aether ausgezogen. Nach dem Verdunsten des Aethers hinterbleibt ein dunkelbraun gefärbtes Öl, das zur Reinigung in das bromwasserstoffsaure Salz übergeführt wurde; dasselbe krystallisiert aus Alkohol in weissen Nadeln vom Smp. 202°.

Aus der mit Bicarbonat versetzten wässrigen Lösung dieses Salzes scheidet sich das Diaethylorthoform neu als Öl ab; man nimmt mit Aether auf, verdunstet den Aether und destilliert das zurückbleibende Ol. Dasselbe siedet unter gewöhnlichem Druck bei 285°.

Das Diaethylorthoform neu bildet ein klares, das Licht stark brechendes Öl, das unter 0° vollständig erstarrt.

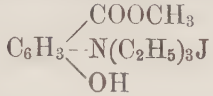
Eine Analyse ergab:

0,4002 g Subst. gaben 0,9461 g CO_2 und 0,2783 g H_2O.

$C_{12}H_{17}NO_3$	Berechnet	Gefunden
C	64,57	64,46 %
H	7,62	7,72

Mit $FeCl_3$ gibt die Verbindung eine intensiv braunrote Färbung.

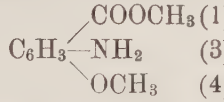
Orthoform-neu-triaethylammoniumjodid.



Löst man Diaethylorthoform neu in Jodaethyl und erwärmt 3—4 Stunden am Rückflusskühler, so scheiden sich farblose Nadeln ab. Dieselben sind leicht löslich in Alkohol und Essigaether, ziemlich schwer löslich in Wasser. Aus Essigaether umkrystallisiert zeigen sie den Smp. 175°.

Versetzt man die in Wasser aufgeschlemmten Krystalle mit Sodalösung, so scheidet sich ein in Aether leicht lösliches Öl ab; dasselbe erwies sich sowohl seinem Siedepunkt, sowie seinem sonstigen Verhalten nach als Diaethylorthoform neu.

Metaamidoanissäureester.



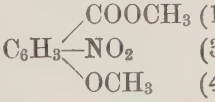
Das am O methylierte Orthoform neu entsteht nicht durch Einwirkung von Jodmethyl auf Orthoform neu oder nur in ganz minimalen Mengen.

Selbst wenn man Orthoform neu im Einschmelzrohr mit alkoholischen Kali und Jodmethyl auf 120° erhitzt, bekommt man nur die am Stickstoff methylierten Verbindungen.

Um zu dem gewünschten Metaamidoanissäureester zu gelangen, muss man, wie Cahours[1]) es gethan hat, Anisöl oder Anissäure nitrieren, esterificieren und dann reducieren. Die Angaben über die Nitrierung von Anissäure sind jedoch nicht ausführlich genug, da keinerlei Mengenverhältnisse angegeben sind.

Ein teilweise anderer Weg, der auch schneller zum Ziele führt, wurde von mir eingeschlagen. Derselbe bestand darin, dass ich den m-Nitro-p-oxybenzoësäuremethylester, der mir zur Verfügung stand, methylierte und dann den m-Nitroanissäureester nach Cahours reducierte.

Meta-nitro-anissäuremethylester.



1 g des Kaliumsalzes des Meta-nitro-p-oxybenzoësäuremethylesters wird mit 0,6 g Dimethylsulfat am Rückflusskühler in methylalkoho-

1) Ann. 109, 26.

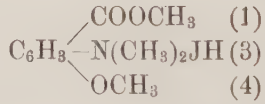
lischer Lösung auf dem Wasserbad erwärmt, bis die anfangs tief gelb gefärbte Lösung fast farblos geworden ist. Es scheiden sich weisse Blättchen von wahrscheinlich monomethylschwefelsaurem Kalium ab, von denen abfiltriert wird; nun behandelt man die methylalkoholische Lösung mit Tierkohle und destilliert dann den Methylalkohol teilweise ab. In der Kälte scheidet sich alsbald der Meta-nitro-anissäuremethylester in feinen glänzenden Nadeln vom Smp. 109—110° ab, die identisch sind mit dem von Cahours[1]) beschriebenen Körper.

Auf noch einfachere Weise erhält man diese Verbindung, wenn man den p-Oxy-m-nitrobenzoësäuremethylester in einem geringen Überschuss von Natronlauge löst und dann die berechnete Menge Dimethylsulfat zusetzt. Schon beim Schütteln tritt Reaktion ein und es scheidet sich der Nitroanissäureester ab.

Die Reduktion der Nitroverbindung wurde mit Sn und Salzsäure vorgenommen. Die entstandene Amidoverbindung isoliert man, indem man aus der salzsauren Lösung das Zinn mit Schwefelwasserstoff entfernt, die vom Schwefelzinn abfiltrierte Lösung mit Bicarbonat alkalisch macht und die ausgeschiedene Base in Aether aufnimmt.

Dieselbe erwies sich identisch mit dem von Auwers[2]) beschriebenen Amidoanissäureester; es ist jedoch vorteilhafter die Verbindung anstatt aus Ligroin, indem sie äusserst schwer löslich ist, und aus dem sie sich teilweise ölig abscheidet, aus Methylalkohol umzukrystallisieren. Der Smp. liegt bei 85—86°.

Jodwasserstoffsaurer Dimethylamidoanissäuremethylester.



1 g Amidoanissäureester wird mit 1,6 g Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung einige Stunden auf dem Wasserbade erwärmt; beim Erkalten scheiden sich zu Warzen vereinigte Nadeln ab; dieselben zeigen aus Alkohol umkrystallisiert den Smp. 177°.

0,1732 g Subst. gaben 0,2482 g CO_2 und 0,0794 g H_2O.

0,2271 g Subst. gaben 0,1600 g JAg.

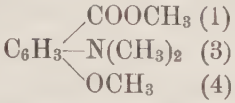
1) Ann. 109, 26.

2) Ber. 30, 1473.

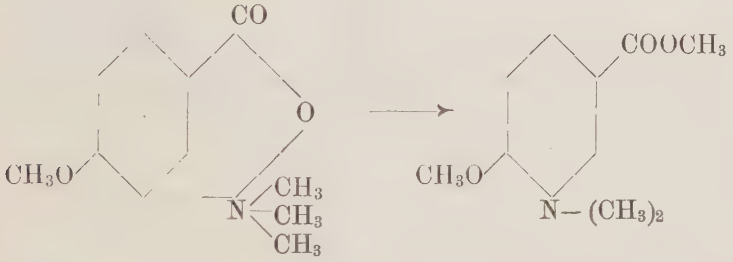
$C_{11}H_{16}NO_3J$	Berechnet	Gefunden
C	39,17	39,09 %
H	4,74	5,04 %
J	37,68	38,04 %

Die Verbindung ist in Wasser leicht löslich.

Dimethylamidoanissäureester.



Griess[1]) hat diese Verbindung schon in den Händen gehabt; er stellte sie dar durch Destillation des Trimethylanisbetains, das er erhielt aus Amidoanissäure durch Einwirkung von JCH_3 bei Gegenwart von starker Kalilauge.



Griess hat jedoch keine Analysendaten und gibt die Verbindung an als ein bei 288° siedendes Öl, was auch mit meinem Befunde übereinstimmt.

Ich stellte die Base dar, indem ich den jodwasserstoffsauren Dimethylamidoanissäureester in wässriger Lösung mit NaOH versetzte und das sich abscheidende Öl in Aether aufnahm. Es war nicht möglich die Verbindung in feste Form zu bringen.

Die Base ist ein unter gewöhnlichem Druck bei 288° siedendes schweres farbloses Öl, das starkes Lichtbrechungsvermögen zeigt und an der Luft bald dunkelbraun wird.

0,3908 g Subst. gaben bei 17° und 717 mm 25,2 ccm N.

$C_{11}H_{15}NO_3$	Berechnet	Gefunden
N	6,69	6,79 %

Die Base ist in Wasser unlöslich.

1) Ber. 6, 588.

Einwirkung von Jodmethyl auf Orthoform neu bei Gegenwart von Alkali.

4 g Orthoform neu werden in 2,68 g KOH gelöst und dann 10,2 g Jodmethyl zugegeben und so lange Sprit zugesetzt, bis vollständige Lösung eintritt. Man lässt so lange stehen bis die Flüssigkeit saure Reaktion angenommen hat, was eine Zeit von 24—48 Stunden erfordert, eventuell kann man auch am Rückflusskühler bis zur sauren Reaktion erwärmen. Man verdampft den Alkohol in offener Schale auf dem Wasserbade. Es scheiden sich gelbe Nadeln ab, die mit Aether gewaschen weiss werden.

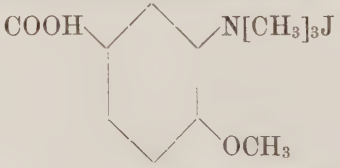
Aus heissem Wasser umkrystallisiert bildet der neue Körper Nadeln vom Smp. 206°.

Eine Analyse ergab:

0,3711 g Subst. gaben 0,1678 g H_2O und 0,5276 CO_2.

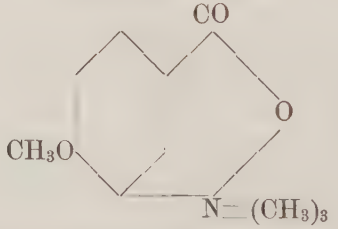
$C_{11}H_{16}NO_3J$	Berechnet	Gefunden
C	39,17	38,77 %
H	4,74	4,52 %

Die Verbindung ist demnach Anissäuretrimethylammoniumjodid.



Das Jodid löst sich in konzentrierter Natronlauge und fällt mit Essigsäure wieder unverändert aus.

Trimethylanisbetain.



Das Jodid wird in heissem Wasser gelöst, mit Bleihydroxyd versetzt und 24 Stunden stehen gelassen. Dann filtriert man von dem Bleijodid und dem überschüssigen Bleihydroxyd ab und verdunstet das Filtrat.

Es hinterbleiben farblose Nadeln, die aus wenig Wasser im Vakuum in grossen Krystallen mit $5H_2O$ krystallisieren.

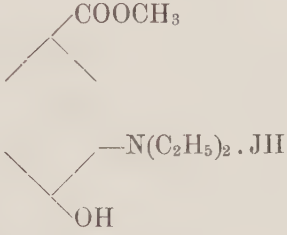
Aus der Verbindung lässt sich durch Destillation der Dimethylamidoanissäurecester darstellen, wie es Griess schon angegeben hat.

Einwirkung von Jodaethyl auf Orthoform neu bei Gegenwart von Alkali.

25 g Orthoform neu werden in 15 g KOH gelöst und mit 70 g Jodaethyl versetzt; alsdann gibt man Sprit zu bis zur vollständigen Lösung. Nach zweitägigem Stehen reagiert die Flüssigkeit sauer. Man destilliert das überschüssige Jodaethyl ab und verdunstet den Alkohol; es hinterbleibt eine schmierige Masse, die jedoch in der Kälte erstarrt.

Die Krystallmasse wird filtriert, die Schmieren durch Auswaschen mit Aether grösstenteils entfernt und schliesslich die Substanz mit Essigaether gekocht, wodurch sie rein weiss wird. Dieselbe ist leicht löslich in Wasser und Alkohol. Aus der alkoholischen Lösung lässt sie sich mit Aether oder Essigaether in kleinen weissen Nadeln vom Smp. 188° fällen.

Die Verbindung erwies sich als jodwasserstoffsaures Diaethylorthoform neu.



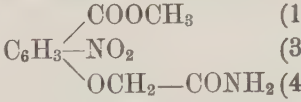
Eine Analyse ergab:

0,2358 g Subst. gaben 0,3608 g CO_2 und 0,1142 g H_2O

$C_{12}H_{18}NO_3J$	Berechnet	Gefunden
C	41,03	41,43 %
H	5,12	5,38 %

Die Verbindung ist in fixen Alkalien leicht löslich. Die mit Soda freigemachte Base erwies sich identisch mit dem schon oben beschriebenen Diaethylorthoform neu.

p-Carboxymethyl-m-nitro-phenoxylacetamid.



Es ist mir bisher nicht gelungen die p-Carboxymethyl-m-nitrophenoxylessigsäure aus dem p-Oxy-m-nitrobenzoësäureester und Mono-

chloressigsäure darzustellen. Ich versuchte das Kaliumsalz des genannten Esters mit Chloressigsäure auf dem Wasserbade in Reaktion treten zu lassen; als Endprodukt erhielt ich wieder den freien Ester.

Selbst das Silbersalz des Esters reagiert nicht mit Monochloressigsäure, sondern wird nur zersetzt unter Wiederbildung des Esters.

Es war daher notwendig die Carboxylgruppe der Monochloressigsäure unschädlich zu machen; dies geschah, indem ich das Amid dieser Säure herstellte und dasselbe auf das Kaliumsalz des Paraoxy-m-nitrobenzoësäuremethylesters einwirken liess.

Das gut getrocknete Kaliumsalz wird mit einem geringen Überschuss der molekularen Menge Chloracetamid bei einer Temperatur von 180° unter kräftigem Umrühren zusammengeschmolzen. Die noch warme Schmelze übergiesst man unter Rühren mit Wasser, wobei sie bald fest wird. Man wäscht dann mehrere Male mit Wasser nach, um unveränderte Kaliumverbindung und das Chlorkalium zu entfernen. Bei gut geleiteter Operation hinterbleibt ein etwas gelb gefärbter Rückstand.

Aus verdünntem Alkohol krystallisiert die Verbindung in verfilzten weissen Nadeln vom Smp. 186°.

Der Körper ist unlöslich in Soda, Natronlauge und Säuren. Mit Eisenchlorid gibt er keine Reaktion.

Die Ausbeuten sind befriedigend; aus 10 g Kaliumsalz erhält man ungefähr 7 g des neuen Körpers.

0,1434 g Subst. gaben 0,3477 g CO_2 und 0,0553 g H_2O.

0,2646 g Subst. gaben bei 14° und 723 mm 25,8 ccm N.

$C_{10}H_{10}NO_6$	Berechnet	Gefunden
C	47,24	46,93 %
H	3,92	4,27 %
N	11,02	10,90 %

Reduktion des p-Carboxymethyl-m-nitrophenoxylacetamids.

Zu der in konzentrierter Salzsäure aufgeschlemmten Nitroverbindung wird Zinn gegeben und die Reaktionsmasse unter Kühlung mit Eiswasser kräftig umgerührt; die Temperatur lässt man dabei nicht über 5° steigen, um eine zu stürmische Reaktion zu vermeiden. Nach einiger Zeit tritt Lösung ein, aus der sich bald ein weisser Körper abscheidet. Diese neue Verbindung wird isoliert, tüchtig mit Wasser gewaschen und dann aus Essigäther oder Alkohol umkrystallisiert. Aus diesen Lösungsmitteln erhält man den Körper in weissen seidenglänzenden verfilzten Nadeln vom Smp. 191°.

Der Körper wurde anfänglich für ein Zinnchloriddoppelsalz des salzsauren p-Carboxymethyl-m-amidophenoxylacetamids gehalten, es stellte sich jedoch heraus, dass die Substanz beim Erhitzen auf dem Platinblech keinen Rückstand hinterliess, demnach auch keine anorganischen Bestandteile enthielt.

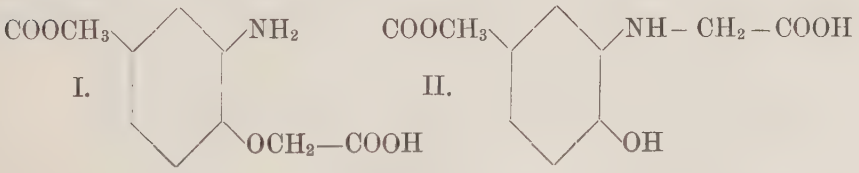
In Soda und Natronlauge ist die Verbindung spielend leicht löslich und lässt sich aus der alkalischen Lösung mit Säuren wieder ausfällen.

Mit Eisenchlorid gibt der Körper in alkoholischer Lösung eine intensiv violette Färbung, die auch beim Verdünnen mit Wasser nicht verschwindet.

0,1912 g Subst. gaben 0,3749 g CO_2 und 0,0835 g H_2O.
0,1930 g Subst. gaben bei 12° und 717 mm 11 ccm N.

$C_{10}H_{11}NO_5$	Berechnet	Gefunden
C	53,33	53,45 %
H	4,88	4,80 %
N	6,22	6,37 %

Die Löslichkeit der Verbindung in Soda zeigt, dass man es hier mit einer Säure zu thun hat, die sich wohl nur durch Abspaltung der NH_2-Gruppe des Acetamidrestes und Überführung desselben in CH_2—COOH gebildet haben dürfte. Für diese Säure kommen zwei Strukturmöglichkeiten in Betracht



Gegen die Annahme, dass der Verbindung die Formel I zukommt, spricht ihr chemisches Verhalten. Sie ist in konzertrierter HCl unlöslich und gibt eine Eisenchloridreaktion, Eigenschaften, welche viel besser zu der Annahme, dass der Verbindung die Formel II zuzuschreiben ist, stimmen würden, zumal auch die Ortho-oxy-phenylamidoessigsäure eine rote bis violette Eisenchloridreaktion zeigt. Dieser Auffassung widersprechen aber die bisherigen Erfahrungen, die es nicht zulassen, ohne zwingende Gründe anzunehmen, dass die Gruppe CH_2—COOH die Fähigkeit besitzen könnte, vom O an den N zu wandern.

Einwirkung von Benzoylchlorid auf die Säure.

1 g der Säure löst man in Pyridin und gibt unter Kühlung 0,7 g Benzoylchlorid hinzu. Nach achtstündigem Stehen giesst man das Reaktionsgemisch auf Eis und säuert mit Salzsäure an, wobei sich ein schmieriger Niederschlag abscheidet, den man in viel Aether aufnimmt. Nach dem Verdunsten des Aethers hinterbleibt ein Öl, das jedoch bei Zusatz von etwas Sprit sofort erstarrt.

Aus Sprit krystallisiert die Verbindung in farblosen glänzenden Blättchen vom Smp. 138°.

Die Analysen ergaben:

I. 0,2866 g Subst. gaben 0,6536 g CO_2 und 0,1044 g H_2O

II. 0,2656 g Subst. gaben 0,6076 g CO_2 und 0,0986 g H_2O.

$C_{17}H_{15}NO_6$	Berechnet	Gefunden
C	62,00	I. 62,21 II. 62,39
H	4,55	I. 4,05 II. 4,10

Die Verbindung ist in Soda, sowie in NaOH, wie auch in Säuren unlöslich. Die Konstitution liess sich nicht aufklären.

Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf die Säure.

1 g der Säure wird mit 10 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und dann eine Stunde am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Erkalten gibt man zur Reaktionsmasse viel Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion. Der sich bildende braune Niederschlag wird in NaOH gelöst, die alkalische Lösung filtriert und in dieselbe CO_2 eingeleitet. Es scheidet sich ein weisser Körper ab, der aus Sprit in weissen verfilzten Nadeln vom Smp. 228° krystallisiert.

Eine Analyse ergab:

0,0700 g Subst. gaben 0,1382 g CO_2 und 0,0271 g H_2O.

$C_{12}H_{13}NO_6$	Berechnet	Gefunden
C	53,93	53,97 %
H	4,87	4,28 %

Mit Eisenchlorid gibt die Verbindung eine intensiv violette Färbung. In NaOH ist sie löslich und lässt sich mit CO_2 wieder ausfällen.

Die Konstitution des Körpers blieb unaufgeklärt.

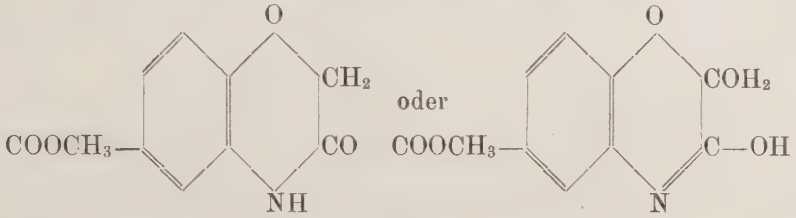
Versuche zur Anhydrisierung der Säure.

I. Erhitzt man die Säure längere Zeit über ihrem Smp. 192°, so tritt vollständige Verschmierung ein. Aus dem Reaktionsprodukt liess sich nichts isolieren.

II. Erhitzt man die Säure mit Chlorzink, so tritt ebenfalls Verschmierung ein.

III. Der Versuch, durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid zu einer Anhydroverbindung zu gelangen, führte zu dem schon oben angegebenen Resultate.

2-Ketophenmorpholin-6-carbonsäuremethylester.



Verdünnt man die saure Reduktionsflüssigkeit, aus der sich obige Säure abgeschieden hat, mit Wasser, so erscheint nach 1—2stündigem Stehen ein Niederschlag in feinen Nadeln.

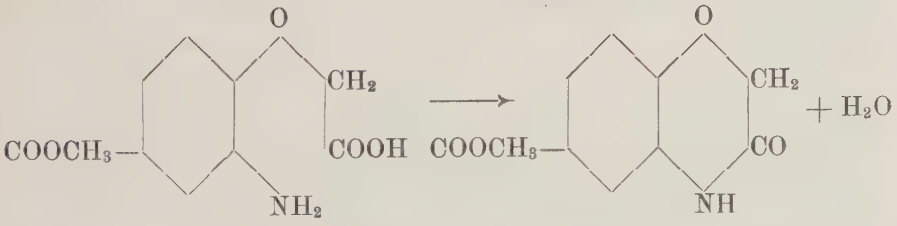
Derselbe wurde isoliert; der Körper ist unlöslich in Soda, schwer löslich in konzentrierter Natronlauge, aus welcher sich das Natronsalz abscheidet, das sich erst beim Verdünnen mit Wasser löst. Aus der alkalischen Lösung lässt sich die Verbindung mit Kohlensäure wieder unverändert ausfällen.

Der Körper krystallisiert aus Alkohol in weissen kleinen Nadeln vom Smp. 193°; in den meisten organischen Lösungsmitteln ist er unlöslich.

0,1863 g Subst. gaben 0,3814 g CO_2 und 0,0760 g H_2O.

$C_{10}H_9NO_4$	Berechnet	Gefunden
C	57,97	57,68 %
H	4,34	4,60 %

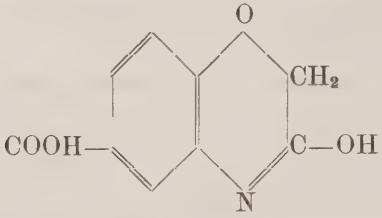
Der Körper ist aufzufassen als Anhydrid der p-Carboxymethyl-m-amidophenoxylessigsäure.



Die Verbindung gibt keine Eisenchloridreaktion.

Sie ist identisch mit der von Einhorn und Oppenheimer[1]) durch Einwirkung von Diaethylamin auf N-Chloracethylorthoform neu dargestellten.

2-Ketophenmorpholin-6-carbonsäure.



Löst man den 2-Ketophenmorpholin-6-carbonsäuremethylester in verdünnter Natronlauge und fällt dann, ohne zu kühlen mit Essigsäure oder Salzsäure, so wird durch die Neutralisationswärme der Ester verseift, und man bekommt die entsprechende Säure.

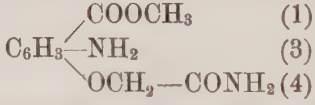
Dieselbe lässt sich aus Sprit umkrystallisieren, sie bildet weisse in Soda leicht lösliche Nadeln, die bei 280° noch nicht schmelzen. Mit Eisenchlorid gibt sie keine Reaktion.

0,2027 g Subst. gaben 0,4159 g CO_2 und 0,0650 g H_2O.

0,1700 g Subst. gaben bei 714 mm und 11° 11,2 ccm N.

$C_9H_7NO_4$	Berechnet	Gefunden
C	55,95	55,94 %
H	3,62	3,54 %
N	7,25	7,37 %

p-Carboxymethyl-m-amido-phenoxylacetamid.



Um bei der Reduktion des m-Nitro-p-phenoxylacetamid-carbonsäuremethylesters die Verseifung des Säureamids zu vermeiden, wurde ein neutrales Reduktionsmittel angewendet, nämlich Aluminiumamalgam.

Die Reduktion wird folgendermassen ausgeführt: 10 g der Nitroverbindung werden in Sprit aufgeschlemmt und zu 20—30 g Aluminiumamalgam gegossen. Die Reaktionsmasse wird anfangs um die Reaktion zu mässigen mit Eiswasser gekühlt und dann sich selbst überlassen. Nach 24 stündigem Stehen erwärmt man das Reaktions-

1) Ann. 311, 172.

produkt am Rückflusskühler, um die im Aluminiumschlamme festsitzende Amidoverbindung in Alkohol zu bringen, dann filtriert man die noch heisse Lösung ab und kocht die zurückbleibende aus Aluminiumhydroxyd, Aluminium und Quecksilber bestehende Masse noch mehrere Male mit Alkohol aus, bis eine eingedunstete Probe des Alkohols nur mehr wenig Rückstand hinterlässt.

Den das Amid enthaltenden Alkohol destilliert man alsdann auf dem Wasserbade unter vermindertem Druck ab, bis sich Krystalle abzuscheiden beginnen. Man unterbricht dann die Destillation und lässt erkalten, wobei sich flockige glänzende Nadeln der Amidoverbindung abscheiden, von denen man abfiltriert. Das Filtrat dunstet man zur Verbesserung der Ausbeute noch weiter ein.

Die Nadeln zeigen den Smp. 178° und ändern denselben nicht mehr bei weiterem Umkrystallisieren.

0,1834 g Subst. gaben bei 9,5° und 715,5 mm 20,2 ccm N.
0,2058 g Subst. gaben 0,4047 g CO_2 und 0,0978 g H_2O.

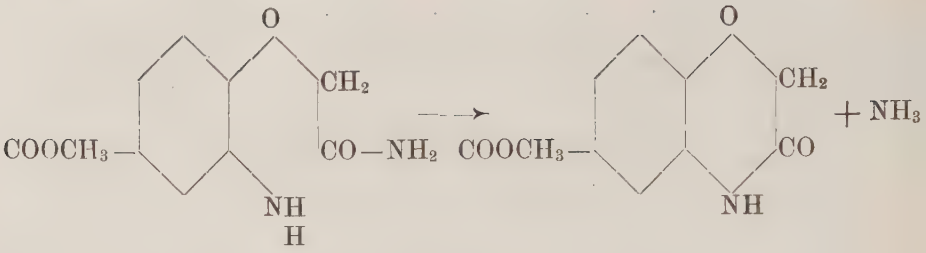
$C_{10}H_{12}N_2O_4$	Berechnet	Gefunden
C	53,57	53,64 %
H	5,35	5,24 %
N	12,50	12,43 %

Die Verbindung ist in Methylalkohol, Sprit, Alkohol und Essigaether löslich, dagegen löst sie sich nicht in Wasser, Benzol, Ligroin, Chloroform und Aether.

In Soda und Natronlauge ist sie unlöslich, in Salzsäure dagegen löslich. Mit $FeCl_3$ gibt sie keine Reaktion.

Lässt man die verdünnte salzsaure Lösung der Amidoverbindung stehen, so scheiden sich nach einiger Zeit weisse Nadeln ab, die als 2-Ketophenmorpholin-6-carbonsäuremethylester identificiert wurden. In dem sauren Filtrat lässt sich Ammoniak nachweisen. Es wurde demnach durch die Salzsäure das Säureamid verseift und die entstehende Säure schloss sich mit der in Orthostellung befindlichen NH_2-Gruppe zum Ring.

Erhitzt man das p-Carboxymethyl-m-amido-phenoxylacetamid über seinen Schmelzpunkt auf etwa 185—190°, so entweicht Ammoniak, das deutlich am Geruch wahrnehmbar ist, und es entsteht ebenfalls der 2-Ketophenmorpholin-6-carbonsäureester entsprechend der Gleichung



Einwirkung von Monochloressigsäure auf Orthoform neu.

Carboxymethyloxyanilidoessigsäure-carboxymethyloxyanilid.

2 g Orthoform neu werden in 0,57 g geschmolzene Monochloressigsäure unter lebhaftem Umrühren nach und nach eingetragen, wobei die Masse vollständig erstarrt. Die Schmelze wird dann noch zur Vervollkommnung der Reaktion eine halbe Stunde auf einer Temperatur von 150—160° gehalten.

Nach dem Erkalten setzt man verdünnte Salzsäure zu der fein gepulverten Masse, um eventuell unverändertes Orthoform neu zu lösen, filtriert den Rückstand ab und wäscht denselben gut mit Wasser aus.

Der Körper ist löslich in viel Soda, sowie in verdünnter Natronlauge, in wenig Soda ist er unlöslich.

In Methylalkohol und Alkohol löst sich die Verbindung, in allen anderen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist sie unlöslich.

Aus Sprit krystallisiert dieselbe in kleinen weissen zu Warzen vereinigten Nadeln vom Smp. 219°.

0,1630 g Subst. gaben 0,3456 g CO_2 und 0,0082 g H_2O.

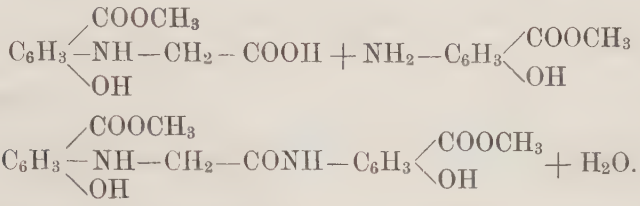
0,1694 g Subst. gaben bei 6,5° und 721 mm 11 ccm N.

$C_{18}H_{18}N_2O_7$	Berechnet	Gefunden
C	57,75	57,78 %
H	4,81	4,97 %
N	7,49	7,48 %

Die Verbindung gibt mit Eisenchlorid in alkoholisch wässriger Lösung eine tief grüne beständige Färbung.

Die Reaktion dürfte wohl so vor sich gehen, dass sich erst die

Orthoform neu-Essigsäure bildet, die mit einem weiteren Molekül Orthoform neu in Reaktion tritt unter Bildung eines Anilids.



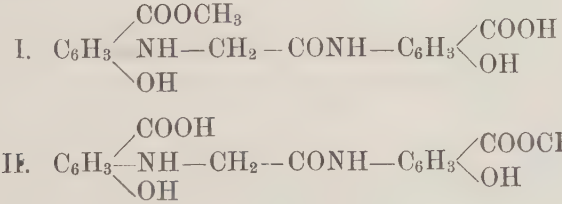
Erhitzt man die Schmelze, aus der obige Verbindung isoliert wurde, noch weiter auf 190° ungefähr eine halbe Stunde lang, dann erstarrt die Masse vollständig und es entweicht Salzsäure, die wohl von der Zersetzung salzsauren Orthoforms neu herrühren dürfte, das sich bei der Reaktion bildet. Die erkaltete Masse wird mit verdünnter Salzsäure ausgezogen und der gut ausgewaschene Rückstand, der eine dunkelbraune Masse bildet, mit Alkohol ausgekocht; es gehen bei dieser Behandlung Schmieren in Lösung und es hinterbleibt ein in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unlöslicher Körper; derselbe löst sich in Soda sehr leicht und lässt sich mit Salzsäure wieder ausfällen. Bei 280° schmilzt der Körper noch nicht.

Die Verbindung wurde gereinigt durch Lösen in Soda und Fällen mit Salzsäure; sie wurde dabei fast weiss und so zur Analyse gebracht.

0,1558 g Subst. gaben 0,3230 g CO_2 und 0,0644 g H_2O.

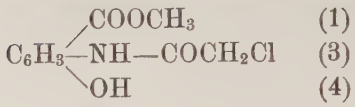
$C_{17}H_{16}N_2O_7$	Berechnet	Gefunden
C	56,66	56,47 %
H	4,44	4,55 %

Die Verbindung ist demnach aus der vorhergehenden dadurch entstanden, dass eine der beiden Carboxymethylgruppen verseift wurde, so dass für die Konstitution derselben folgende zwei Möglichkeiten vorhanden sind



Mit Eisenchlorid gibt der Körper keine Reaktion, wie überhaupt, wie es scheint, die am N acylierten Orthoforme, deren Carboxymethylgruppe verseift ist, damit nicht mehr reagieren.

N-Chloracetyl-Orthoform neu.



Schmilzt man 1 g Orthoform neu mit einem 5—10fachen Überschuss von Monochloressigsäure, etwa 5 g, bei 150—160° zusammen, dann entsteht eine zähflüssige Masse, die beim Erwärmen mit Wasser fest wird.

Die Verbindung, welche Halogen enthält, ist in sehr verdünnter kalten Natronlauge löslich und fällt mit Kohlensäure wieder unverändert aus.

Aus Alkohol umkrystallisiert zeigt sie den Smp. 191°; sie erwies sich auch sonst identisch mit der von Einhorn[1]) und Oppenheimer dargestellten Chloracetylverbindung des Orthoform neu.

Einwirkung von Monochloressigsäure auf Orthoform neu bei Gegenwart von Soda.

1 g Orthoform neu, 1,14 g Monochloressigsäure und 2,5 g Krystallsoda werden in einer offenen Schale auf dem Wasserbade 2—3 Stunden in wässriger Lösung digeriert, bis in einer herausgenommenen Probe auf Zusatz von Salzsäure ein Niederschlag entsteht, der sich bei Verdünnen mit Wasser nicht mehr auflöst. Die Lösung soll bei der Operation immer alkalisch reagieren, was man bewirkt durch mehrmaligen Zusatz von kleinen Mengen Soda; die Flüssigkeit darf man nicht ganz eindampfen lassen, sondern man muss durch öfteren Zusatz von Wasser dafür sorgen, dass immer eine Lösung vorhanden ist.

Ist die Reaktion beendigt, so versetzt man die auf Eis gegossene Reaktionsmasse mit Salzsäure; gewöhnlich scheidet sich der neue Körper erst nach 5 Minuten in weissen Flocken ab. Die Ausscheidung kann man beschleunigen durch Zusatz von Natriumacetat. Manchmal erscheint auf Zusatz von Salzsäure eine zähflüssige Masse, die sich im Überschuss von Salzsäure jedoch löst und auf Zusatz von Natriumacetat in fester Form abscheidet. Ob beide Körper identisch sind, wurde nicht untersucht.

Die Verbindung wird isoliert, gut ausgewaschen und aus Essigaether umkrystallisiert. Sie bildet dann farblose glänzende Schüppchen vom Smp. 227°.

1) Ann. 311.

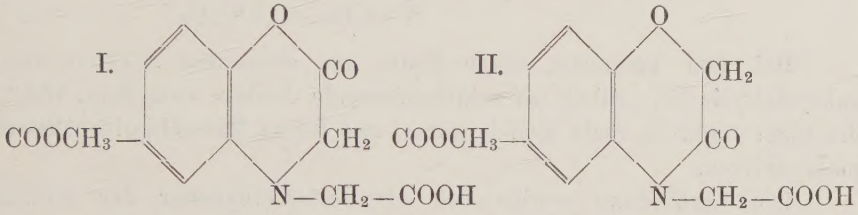
In Soda löst sich die Verbindung leicht, ebenso in konzentrierter Salzsäure.

I. 0,2644 g Subst. gaben 0,5269 g CO_2 und 0,1063 g H_2O.
II. 0,2382 g Subst. gaben 0,4752 g CO_2 und 0,0962 g H_2O.
I. 0,1502 g Subst. gaben bei 11° und 720 mm 7,4 ccm N.
II. 0,1639 g Subst. gaben bei 11° und 720 mm 8 ccm N.

$C_{12}H_{11}NO_6$	Berechnet	Gefunden
C	54,34	I. 54,35 II. 54,40 %
H	4,15	I. 4,46 II. 4,49 %
N	5,28	I. 5,56 II. 5,50 %

Mit Eisenchlorid gibt die Verbindung eine beständige tiefrote Färbung.

Für die neue Säure kämen der Analyse und ihrem Verhalten nach folgende zwei Formeln in Betracht.



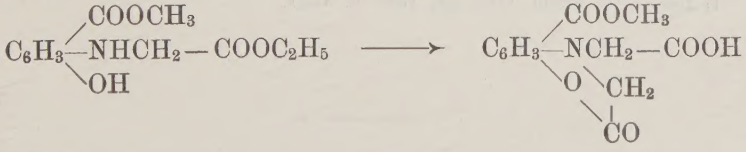
Die erstere der beiden Verbindungen wäre nach der Bezeichnung Knorrs[1])

der 3-Ketophenmorpholin-1-essigsäure-6-carbonsäuremethylester,

die andere 2-Ketophenmorpholin-1-essigsäure-6-carbonsäuremethylester.

Die erstere der beiden Formeln halte ich für die wahrscheinlichere, da aromatische Amine mit Monochloressigsäure sehr leicht unter Bildung von Imidodiessigsäuren reagieren.

Für die Formel I spricht ferner der Umstand, dass man die vorliegende Verbindung auch erhalten kann durch Einwirkung von Monochloressigsäure auf N-Orthoformessigester bei Gegenwart von Soda.

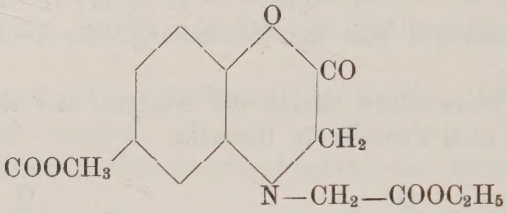


1) Ber. d. d. chem. Ges. 22, 2081 ff.

Ein weiterer Umstand, der mich veranlasste, der Formel I den Vorrang zu geben, ist auch noch der, dass die Verbindung mit $FeCl_3$ reagiert, wie dies nach Vorländer[1]) auch Anilinoessigsäure und Anilidodiessigsäure thun.

Benzoylieren lässt sich der Körper nicht, auch nicht beim Erwärmen mit Benzoylchlorid, in Pyridinlösung ein Beweis, dass sowohl N wie O besetzt sind.

3-Ketophenmorpholin-1-essigaether-6-carbonsäuremethylester.



Bei dem Versuche, obige Säure aus absolutem Alkohol umzukrystallysieren, erhielt ich seidenglänzende Nadeln vom Smp. 136°, die nicht mehr in Soda löslich waren und keine Eisenchloridreaktion mehr zeigten.

Die Verbindung erwies sich als der Aethylester der Säure. Letztere lässt sich demnach schon durch Kochen mit absolutem Alkohol verestern; die Reaktion geht quantitativ vor sich.

0,1980 g Subst. gaben 0,4133 g CO_2 und 0,0952 g H_2O.

0,2257 g Subst. gaben bei 20,5° und 718,5 mm 10,5 ccm N.

$C_{14}H_{15}NO_6$	Berechnet	Gefunden
C	57,03	56,91 %
H	5,12	5,33 %
N	4,77	5,03 %

Die Verbindung ist in Alkalilauge unlöslich, sie löst sich jedoch nach einiger Zeit in verdünnter Natronlauge, wobei der Ester verseift wird. Mit CO_2 lässt sie sich dann nicht mehr fällen, dagegen fällt mit Salzsäure wieder die obige Säure aus.

1) Ber. d. d. chem. Ges. 34, 1640 u. 1641.